

Série 483
N° d'ordre 103

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR LE

Docteur L.-M. BETANCES

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

1^{re} THÈSE. — LA GRANULATION AZUROPHILE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le ~~14~~ Juin 1918, devant la Commission d'Examen

MM. PRUVOT, *Président.*

MOLLIARD {
MICHEL . . } *Examineurs.*

PARIS

LE FRANÇOIS, LIBRAIRE

32

INS

AVIGNON

1918

Série 483
N° d'ordre 103

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR LE

Docteur L.-M. BETANCES

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

1^{re} THÈSE. — LA GRANULATION AZUROPHILE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 14 Juin 1918, devant la Commission d'Examen

MM. PRUVOT, *Président.*

MOLLIARD {
MICHEL . . } *Examineurs.*



PARIS
LE FRANÇOIS, LIBRAIRE
9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1918

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen P. APPELL, *Professeur* Mécanique analytique et mécanique céleste.

Professeurs honoraires { Ch. VOLF.
P. PUISEUX.

Professeurs

LIPPMANN	Physique.
BOUTY	Physique.
BOUSSINESQ	Physique mathém. et calcul des probabilités.
PICARD	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
Y. DELAGE	Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
Gaston BONNIER	Botanique.
KÖNIGS	Mécanique physique et expérimentale.
VÉLAIN	Géographie physique.
GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
HALLER	Chimie organique.
JOANNIS	Chimie (Enseignement P. C. N.).
JANET	Physique.
WALLERANT	Minéralogie.
ANDOYER	Astronomie.
PAINLEVÉ	Mécanique rationnelle.
HAUG	Géologie.
HOUSSAY	Zoologie.
H. LE CHATELIER	Chimie.
Cabriel BERTRAND	Chimie biologique.
M ^{me} P. CURIE	Physique générale.
CAULLERY	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
C. CHABRIÉ	Chimie appliquée.
G. URBAIN	Chimie.
Emile BOREL	Théorie des fonctions.
MARCHIS	Aviation.
Jean PERRIN	Chimie physique.
G. PRUVOT	Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
MATRUCHOT	Botanique.
ABRAHAM	Physique.
CARTAN	Calcul différentiel et calcul intégral.
Cl. GUICHARD	Mathématiques générales.
MOLLIARD	Physiologie végétale.
N....	Application de l'analyse à la géométrie.
N....	Histologie.

Professeurs adjoints

N....	Physiologie.
LEDUC	Physique.
MICHEL	Minéralogie.
HÉROUARD	Zoologie.
Léon BERTRAND	Géologie.
Rémy PERRIER	Zoologie (Enseignement P. C. N.).
COTTON	Physique.
LESPIEAU	Chimie.
GENTIL	Pétrographie.
SAGNAC	Physique (Enseignement P. C. N.).
PEREZ	Zoologie (Evolution des êtres organisés).

Secrétaire D. TOMBECK

INTRODUCTION

La découverte de la granulation azurophile, qui date de quinze ans, ne paraît pas avoir suscité une grande curiosité scientifique en France : très peu d'histologistes s'en sont occupés et très rares sont les publications qui lui ont été consacrées. Rieux la cite dans une étude sur les grands mononucléaires du sang et dans son excellent *Précis d'hématologie* (1911), où il dit les avoir constatées avant qu'elles fussent découvertes par Michaelis et Wolff. Branca les cite très brièvement dans une étude histologique des cellules leucocytaires et dans son *Précis d'histologie*. Même l'acronisme de Langeron dans son *Précis de microscopie*. Dans le *Traité d'hématologie* de Gilbert et Weinberg, elles sont seulement mentionnées par Sabrazès. Du reste, les auteurs précités n'ont nullement fait une étude systématique de cette granulation et ont répété les constatations faites par des auteurs étrangers. Le seul travail, paru en 1915 dans les *Annales de Médecine*, dédié exclusivement à la granulation azurophile a été celui d'Aubertin et Chabanier, lesquels apportaient des précisions sur la morphologie de cette granulation et sa répartition dans le sang normal et dans le sang leucémique. Bosc (1913), parle des inclusions leucocytaires dans le rhumatisme articulaire aigu : à notre avis, d'après la description qu'il donne, il s'agit de la granulation azurophile, dont il fait, malgré sa conception différente, une étude assez détaillée et assez exacte en quelques points.

Si l'étude de la granulation azurophile a été négligée en

France, il n'en est pas de même à l'étranger, surtout en Allemagne et en Italie. D'une manière générale, la plupart de ces travaux consacrés à la granulation azurophile ont été envisagés, conçus et répétés du point de vue morphologique de la cellule mononucléaire et comme contribution à la classification des cellules sanguines d'après leur origine et leur évolution.

Ainsi donc, si les travaux parus en France ont apporté très peu de chose à la connaissance de la granulation azurophile, ceux parus à l'étranger n'ont qu'insuffisamment éclairé la question histologique de cette granulation et pas du tout son rôle biologique, qui n'a été étudié ni par les uns, ni par les autres.

Il nous a semblé que l'étude de la granulation méritait d'être entreprise par les histologistes et les physiologistes, d'autant plus que tout est à dire de son existence ou de son absence dans des cellules autres que celles des tissus hématopoiétiques, de son existence ou de son absence aux différentes phases fonctionnelles ou génétiques de la cellule. La granulation azurophile est-elle identique à elle-même dans toutes ces différentes formes cellulaires, ou présente-t-elle des variations qui correspondent à un état fonctionnel différent de chaque cellule? Quelle est son origine, sa nature, ses différentes répartitions dans les divers états vitaux et surtout quelle est la signification de cette granulation?

Toute cette étude biologique de la granulation azurophile a été complètement oubliée et les rares appréciations qui ont été données ne reposent sur aucun fait expérimental.

Ces questions multiples nous ont paru de quelque intérêt histologique et physiologique. Nous en avons donc entrepris l'étude; nous apportons aujourd'hui les résultats d'un travail poursuivi sans relâche depuis plusieurs années et des conclusions étayées sur un grand nombre de faits.

Le titre que nous avons choisi pour notre étude n'est pas

tout à fait approprié; il n'est ni très exact, ni très complet : *d'abord*, parce qu'il n'est pas celui qui convient à la granulation que nous avons étudiée (laquelle n'est pas une granulation azurophile, c'est-à-dire qu'elle n'a pas d'affinité colorante pour l'azur isolément, comme Wolff l'avait remarqué dans la séance du 3 mai de la Société d'hématologie de Berlin en proposant de supprimer cette dénomination pour la remplacer par celle de granulation azur); *ensuite*, parce que dans notre étude nous nous rapportons à la granulation azurophile des cellules mononucléaires en général, sans envisager d'autres granulations qui sont exclusivement colorées aussi par l'éosinate d'azur du bleu de méthylène et d'autres substratum qui sont aussi facultativement azurophiles.

Nous avons maintenu une dénomination acceptée par la plupart des hématologistes et sous laquelle est connue la granulation des cellules mononucléaires; toutefois dans notre travail nous appelons, par abréviation, à diverses reprises cette granulation : *dzéta* en la désignant par le caractère ζ et nous proposons finalement qu'elle soit appelée ainsi, cette appellation étant brève et ne préjugant pas des caractéristiques de la granulation en question.

Un titre complet aurait été très long puisqu'il aurait dû tenir compte de toutes les questions que nous avons étudiées et qui sont relatives à la granulation azurophile : étude physiologique et histologique de cette granulation, conjointement avec celle de la cellule mononucléaire où elle est visible.

Nous ne nous dissimulons pas que la lecture de notre travail sera pénible pour ceux qui veulent tirer des conclusions pratiques de problèmes purement scientifiques, ou pour ceux qui ne s'intéressent pas à ces questions hématologiques. Pour ceux qui prennent quelque intérêt aux études histologiques et physiologiques, notre travail ne laissera

non plus d'être un peu monotone à lire; la forme littéraire laissant à désirer et d'autre part des répétitions voulues y apportant quelque monotonie. Mais nous étions obligés à des répétitions, à des empiètements sur d'autres questions histologiques et physiologiques déjà connues, pour cette raison, que pour traiter d'une question tout à fait nouvelle ou presque inconnue, il nous fallait nous appuyer sur des questions déjà posées et résolues afin de pouvoir donner quelque base à nos hypothèses.

Enfin, si dans notre travail nous n'arrivons pas à présenter une connaissance exacte histochimique et biologique de la granulation azurophile, cela tient en partie à l'imperfection relative des moyens scientifiques dont l'hématologiste dispose; en tout cas, nous croyons que nos recherches contribueront dans quelque mesure à la connaissance de la granulation azurophile en apportant des faits qui étaient jusqu'ici complètement inconnus.

Je termine en exprimant toute ma reconnaissance à M. le Professeur F. Legueu. La plupart des expériences ont été faites dans le laboratoire d'histologie de sa Clinique à l'hôpital Necker; il a généreusement mis à notre disposition tout le matériel scientifique dont nous avions besoin et il nous a permis d'utiliser pour nos recherches personnelles une partie du temps que nous lui devons comme Chef de laboratoire.

Nous remercions aussi M. le Professeur Pruvot, de la Faculté des Sciences pour l'accueil généreux et aimable qu'il nous a accordé.

Nous avons fait aussi plusieurs de nos recherches durant les années pendant lesquelles nous étions chargé du laboratoire du docteur L. Brocq à l'hôpital Saint-Louis. Le matériel bactériologique nécessaire à nos expériences a été mis à notre disposition par le docteur L. Martin, Sous-Directeur de l'Institut Pasteur. Nous prions M. le docteur L. Brocq et

M. le docteur L. Martin de croire à notre reconnaissance.

Nous remercions notre ami L. Morel, Chef du laboratoire de Physiologie expérimentale à la Clinique du Professeur Legueu, pour l'aide matérielle qu'il a apportée à la partie littéraire de notre travail.

Plan du travail.

Notre travail qui comprend l'étude histologique et physiologique de la granulation azurophile des cellules mononucléaires en général, est divisé en sept chapitres dont voici le résumé :

Premier chapitre : Historique de la granulation azurophile, de l'azur et de quelques mélanges contenant de l'azur.

Dans ce chapitre nous avons tenu à exposer tous les travaux faits sur la granulation azurophile, depuis sa découverte jusqu'à l'année 1916. Ce chapitre est long ; mais il nous a semblé nécessaire de donner des indications détaillées, pour éviter au lecteur de longues recherches dans la littérature étrangère et le faire bénéficier de renseignements qui lui épargneront un labeur ardu et une perte de temps. Si quelques travaux ont pu échapper à nos recherches, la cause en est dûe aux circonstances actuelles qui ne nous ont pas permis de nous procurer certaines publications étrangères.

Dans le deuxième chapitre, nous exposons la technique que nous avons suivie dans nos recherches. Ce chapitre est bref, quelques détails techniques particuliers sont en outre exposés dans le cours de l'ouvrage. Avec cette technique générale nous avons fait toutes nos recherches ; on y trouvera une facilité d'exécution réelle, avec l'indication de colorants d'un emploi peu coûteux, rapide et pratique, tels que le bi-éosinate de Tribondeau dont nous n'avons eu connaissance que

bien après le début de notre travail qui a été entrepris avec des colorants étrangers.

Dans le troisième chapitre, nous avons étudié l'anatomie microscopique de la granulation azurophile. Ici commence notre étude histologique : elle comprend la description des cellules qui présentent la granulation azurophile. Nous avons étudié ces cellules en les classifiant d'après les conceptions unitaires des cellules sanguines, en faisant une subdivision d'après la morphologie du noyau et du cytoplasme. Nous avons également étudié la granulation dans les cellules des divers tissus de l'homme et de quelques animaux de laboratoire où elles n'avaient pas été étudiées, ainsi que dans les cellules anormales. Dans ce chapitre nous nous efforçons de faire comprendre que la granulation azurophile sous ses différents aspects et coloration est toujours la même dans n'importe quelle cellule de l'homme ou des animaux et que la forme sous laquelle elle se présente dans les promyclocytes de la leucémie myéloïde est une forme atypique, ce qui n'empêche qu'il s'agisse d'une granulation azurophile identique aux autres et différente de la neutrophile mûre ou non mûre.

Le quatrième chapitre, continue l'étude histologique, et est consacré à l'histochimie de la granulation azurophile, étude entreprise avant nous seulement par deux ou trois hématologistes. Ce chapitre complète le précédent et ici nous discutons définitivement l'identification de la granulation et ses différences avec les autres granulations des cellules sanguines. Nous nous permettons d'ajouter que pour cette étude histochimique nous n'avons pas eu l'occasion d'obtenir les techniques suivies sur ce point spécial par d'autres auteurs, ce qui nous aurait fourni des points de comparaison dans les résultats obtenus. Pour le but que nous poursuivons et par la nature de notre travail d'autres recherches microchimiques auraient été nécessaires, mais les difficultés que nous trouvâmes dans l'étude de l'analyse chromatique de la granula-

tion azurophile furent grandes à cause de l'impossibilité actuelle de se procurer certains produits colorants et de l'obligation de s'abstenir de certains autres de pureté douteuse.

Dans le cinquième chapitre, par de nombreuses observations et des recherches expérimentales nous faisons connaître la répartition de cellules à granulation azurophile dans le sang et dans les différents tissus de l'homme et de quelques animaux, ainsi que les proportions dans lesquelles elle se trouve par rapport aux autres cellules. Nous établissons cette proportion normale et les variations qu'elle peut montrer dans ses proportions numériques à l'état normal et dans d'autres différents états. D'après ces observations et ces faits expérimentaux nous faisons comprendre les différences qui existent entre les granulations azurophiles et les autres granulations leucocytaires mûres ou non mûres ainsi que l'indépendance de ces granulations. La recherche de la répartition de la granulation azurophile avait été faite brièvement dans le sang de l'homme normal et leucémique, nous avons donc complété ces recherches en étudiant le sang anormal de l'homme et de certains animaux, le sang normal de l'enfant, le sang dans différents états physiologiques et en faisant varier expérimentalement la formule sanguine de l'homme et de quelques animaux de laboratoire afin de démontrer les différences de toutes les granulations leucocytaires. Dans ce chapitre nous donnons plusieurs tableaux qui contiennent exclusivement des exemples extraits de toutes nos observations et expériences.

Le sixième chapitre est consacré à l'étude physiologique de la granulation azurophile et ici comme dans l'étude histologique nous avons dû comprendre l'étude de la cellule mononucléaire. D'après nos recherches, on pourra se rendre compte que la cellule mononucléaire à granulation azurophile ne diffère pas d'autres cellules mononucléaires qui ne la présentent pas et d'autres cellules dans ses actes fonctionnels,

mais que la granulation azurophile indique une fonction spéciale de la cellule mononucléaire, fonction sécrétoire très probablement et liée à l'activité vitale de la cellule mononucléaire. Nous montrons avec de nombreuses observations et faits expérimentaux le rôle biologique et l'importance de ces mononucléaires porteurs de granulations azurophiles et comment on peut en déduire de la capacité vitale de l'organisme dans la lutte de défense et de résistance contre les agents nocifs, la granulation azurophile témoignant de l'activité fonctionnelle de la cellule. Nous établissons aussi dans ce chapitre, que la granulation azurophile répond à une fonction d'irritation de la cellule mononucléaire par des agents organiques ou inorganiques, liquides, solides ou gazeux, capables d'activer sa vitalité et que, au contraire, tel agent qui arrête ou diminue la vitalité de la cellule, produit la disparition de la granulation ou de la cellule qui la contient, sans être détruite. D'autre part, les observations et les faits expérimentaux que nous donnons dans ce chapitre sont aussi seulement extraits de nos cahiers d'expérience.

Le chapitre septième et dernier est également consacré à la physiologie de la granulation azurophile. Il traite de diverses questions, telles que la nature de la cellule qui contient cette granulation (laquelle ne se différencie pas d'autres cellules mononucléaires). Nous étudions l'origine de la granulation azurophile, c'est-à-dire, le moment de la vie auquel elle commence à paraître et dans quels organes; la partie de la cellule d'où elle provient; comment elle est constituée et tout ce qu'elle représente. Nous avons été obligés dans ce chapitre d'émettre quelques hypothèses et par analogie nous avons voulu résoudre quelques-unes de ces questions, mais nous ne nous faisons pas d'illusion sur la fragilité de ces hypothèses parce que tant que la nature chimique de l'azur ne sera pas connue, les phénomènes chimiques qui aboutissent à la coloration de ces granulations par le mélange neutre

d'éosinate d'azur, resteront incertains, obscurs ou inconnus.

Finalement notre étude est accompagnée de quelques figures accompagnées de légendes explicatives. Nous devons avertir que si plusieurs de ces figures répondent parfaitement à l'original et ont été reproduites nettement, il en est d'autres dont la reproduction nous a laissé peu satisfaite, quels qu'aient été nos désirs et nos efforts.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Découverte de la granulation azurophile et son étude jusqu'à 1916.

La découverte de la granulation azurophile est due à L. Michaelis et A. Wolff, qui la décrivent pour la première fois dans leur article *Über Granula in Lymphocyten*, publié dans *Virchows Archiv*, 1902, Bd. 167, pages 151 à 160.

Les auteurs se proposaient d'abord et principalement de signaler que la base de la classification des globules blancs donnée par Ehrlich, en globules à protoplasme avec granulations et sans granulations, semblait pour une fois perdre toute sa valeur puisque la cellule mononucléaire d'après la technique de coloration utilisée par eux (technique de Romanowsky) présentait aussi bien que la cellule polynucléaire des granulations dans le protoplasme.

Michaelis et Wolff préparaient ce mélange colorant de cette façon :

A 200 centimètres cubes d'une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100, ils ajoutaient 10 centimètres cubes d'une solution de soude $\frac{N}{10}$ et après avoir fait bouillir le tout pendant un quart d'heure, la neutralisaient après refroidissement avec 10 centimètres cubes exactement de la solution $\frac{N}{10}$ d'acide sulfurique. A 2 centimètres cubes de cette solution, ils mélan-

gaient 10 centimètres cubes d'une solution d'éosine à 1 p. 1000. Le frottis de sang desséché était fixé à l'alcool absolu pendant une heure et coloré par ce mélange pendant un quart d'heure ; après lavage et séchage ils obtenaient les hématies colorées en rouge ainsi que les granulations α la granulation ϵ mais aussi bien colorée prenant une teinte rouge-violet et la granulation γ , une teinte rouge-violet intense. Les noyaux prenaient une teinte rouge-violet plus nette quand la cellule était séparée, et d'autant plus quand le ton de la coloration s'approchait du bleu. En général, les noyaux des lymphocytes étaient plus rouges que ceux des polynucléaires qui prenaient un ton bleuâtre, excepté quand un de ceux-ci était écrasé, les noyaux s'aplatissaient alors et prenaient aussi une teinte rouge comme ceux des lymphocytes. D'autre part les noyaux des lymphocytes pouvaient se colorer d'un ton s'approchant du bleu, lorsque ces cellules n'étaient pas complètement étalées et uniquement roulées en boule comme dans une préparation fraîche. Les hémato blasts se coloraient en rouge en montrant une structure granuleuse très fine qu'on n'obtenait pas avec un autre colorant.

De cette façon, Michaelis et Wolff constataient dans chaque lymphocyte autour du noyau rouge violet, un protoplasme bleu ciel et dans celui-ci se trouvaient des granulations violettes qu'on ne pouvait pas voir avec une autre méthode de coloration. Ces granulations ne se voyaient pas dans tous les lymphocytes, mais à peu près dans un sur trois et rarement quand le lymphocyte présentait un protoplasme étroit et peu visible. La grosseur de la granulation différait de la granulation ϵ et de la granulation α ; sa forme généralement n'était pas complètement ronde, et le nombre en était différent suivant les cellules. En outre des lymphocytes typiques, la granulation se trouvait aussi dans les grands mononucléaires et dans les formes dites de transition d'Ehrlich, où elle présentait une autre forme.

En se demandant si cette granulation ne différait pas de la granulation ϵ , Michaelis et Wolff constataient que la granulation ϵ se colorait avec cette méthode plus sûrement, d'autant plus qu'elle était plus jeune, et qu'il pourrait s'agir d'une granulation ϵ développée plus tardivement. Une simple observation fut suffisante pour Michaélis et Wolff pour sortir du doute puisque la granulation qu'ils voyaient n'était pas visible avec le triacide.

Ces mêmes auteurs voyaient que si on voulait donner à cette granulation des lymphocytes l'interprétation d'un état inférieur, la rectification de cet argument était jusque-là impossible. Une autre question se posait : tous les lymphocytes qui contenaient la granulation étaient-ils d'âge différent ou étaient-ils des déformations de l'état cellulaire duquel elles différaient en principe ?

Pour Michaélis et Wolff, la première façon de voir n'était pas exacte, parce que le nombre des granulations variait fortement et parce qu'on pouvait constater facilement le passage d'une cellule homogène à une cellule fortement granulée.

Michaélis et Wolff dans ce premier travail montraient ensuite que lorsque les lymphocytes possédaient une granulation, la classification d'Erhlich perdait toute sa valeur. Malgré cette argumentation, les auteurs convenaient que la granulation découverte par eux n'était pas suffisante pour interdire de faire une différenciation entre les mononucléaires et les polynucléaires puisque sur 50 mononucléaires d'un homme sain, il y avait 32 lymphocytes dont 13 avec granulations.

Michaélis et Wolff avaient aussi examiné les lymphocytes des glandes lymphatiques au point de vue de la granulation, et ils avaient constaté que ces cellules ne contenaient pas de granulation. Ceci les avait poussés à penser que la granulation des lymphocytes du sang était un produit lié à l'apparition

rition d'une sécrétion ou à l'âge de la cellule, ou que les lymphocytes du sang ne dérivassent pas de la glande lymphatique, hypothèse qui était d'accord avec la présence de lymphocytes dans la moelle osseuse normale, ainsi que l'avaient constaté Waltz, Pappenheim et Naegeli. Par contre, il n'était pas possible, disaient Michaélis et Wolff, d'admettre deux lymphocytes dépendant l'un de l'autre.

Ehrlich au moment de la découverte de la granulation azurophile avait acquis la certitude qu'on ne pouvait pas comparer cette granulation avec la granulation des cellules polynucléaires, parce que son absence dans le lymphocyte de la glande lymphatique, et son apparition sur un certain nombre de cellules, était en opposition avec ce qui était établi pour les granulations ϵ , α , γ , et β . Ehrlich, lui aussi pensait que l'apparition de la granulation pouvait dépendre de l'âge ou d'une dégénération de la cellule, et qu'en tous cas, étant donné que cette question était extrêmement difficile à résoudre, elle méritait une étude approfondie.

Dans cette même année (1902) Mézincescu de l'Institut d'Anatomie et de Chirurgie du professeur Th. Jonnesco, publiait un travail dans lequel il traitait la morphologie comparée des lymphocytes. L'auteur en reconnaissant la présence de la granulation découverte par Michaélis et Wolff, dans les cellules mononucléaires, ne considérait pas cette granulation comme une granulation exclusivement azurophile et différait des autres granulations.

L'auteur se servait du sang de lapin, de cobaye et de souris en le colorant par un mélange dérivé du Romanowsky. Il donnait une grande importance aux quantités respectives qu'il devait employer de la solution de bleu de méthylène et d'éosine, sans penser qu'il y avait une autre substance formée par ce mélange, comme l'avait compris Michaélis et Wolff et qui colorait la granulation des cellules mononucléaires. Il signalait la granulation azurophile comme une granulation

neutrophile bien qu'il n'ait pu la colorer par le triacide.

Toutes les questions posées par Michaélis et Wolff dans leur étude, Mézincescu se les posait aussi, mais sans les résoudre de la même façon; il constatait la granulation dans les mononucléaires du lapin, du cobaye et de la souris. Il donnait comme conclusions qu'il n'y avait pas à considérer la classification donnée par Ehrlich des globules blancs comme exacte, parce que les cellules à un seul noyau pouvaient aussi contenir des granulations et que ces granulations étaient des granulations neutrophiles, attendu que chez les animaux possédant un plus grand nombre de cellules polynucléaires, le sang contenait un nombre moindre de mononucléaires granuleux ou le contraire, fait tout à fait erroné comme nous le verrons dans le cours de notre étude.

De 1902 à 1905, quelques travaux hématologiques parurent, se rapportant à la granulation des cellules mononucléaires, mais le concept des dites granulations n'est pas complètement établi.

Rosin et Biebergeil, par coloration vitale, en suivant différentes techniques, pouvaient constater que la granulation était évidente aussi bien dans les cellules lymphatiques que dans les cellules de la moelle osseuse, et qu'elle l'était aussi bien que la granulation des cellules polynucléaires. Les auteurs arrivaient à cette conclusion : que malgré qu'Ehrlich ne donnait aucune granulation à la cellule lymphatique, après la coloration vitale, soit avec le rouge neutre ou le vert de méthyle, ils la mettaient en évidence. Ils ajoutaient que si Michaélis et Wolff n'arrivaient pas à la voir dans les cellules des ganglions lymphatiques, la cause en était sans doute à la fixation nuisible des tissus cellulaires avant la coloration, ce qui n'arrivait pas dans la coloration vitale.

Cette appréciation n'est pas exacte, parce que la granulation azurophile de la cellule lymphatique est visible même après fixation.

Cesaris-Demel, dans ses études sur le corps de Kurloff, constatait aussi la granulation azurophile et malgré que ce corps présente une affinité tinctoriale identique à la granulation azurophile, ne se décidait pas à la considérer comme analogue.

Turk n'acceptait pas que la cellule mononucléaire avec granulation pouvait se comparer à la cellule polynucléaire. La granulation de celle-ci étant bien manifeste et les autres peu définies; il pensait que la granulation azurophile était le résultat d'un état de dégénérescence de la cellule plutôt que le résultat d'une activité du protoplasme.

A. Wolf, persistait encore, en 1904, à considérer la granulation azurophile comme de même valeur que les autres granulations leucocytaires, il voyait que la granulation azurophile montrait une certaine ressemblance avec la granulation des Mastzellem, parce que comme celle-ci, elle était soluble, chose démontrée par son absence dans quelques mononucléaires où déjà dissoute elle ne laissait pas dans le protoplasme trace de son existence antérieure.

Pappenheim, à qui nous devons la plupart des études sur la granulation azurophile, dès l'année 1899, avait constaté dans la cellule mononucléaire, constamment, une granulation qui se voyait après coloration par le bleu de méthylène, suivie d'une coloration par le triacide. Il voyait que la découverte de Michaelis et Wolff servait de base à son concept sur la proche parenté de toutes les cellules mononucléaires du sang. Pappenheim au début de la découverte de la granulation azurophile, avait des doutes sur l'identité de cette granulation avec celle qu'il avait trouvée en 1899; il voyait cette granulation seulement dans quelques mononucléaires. Pappenheim disait aussi que la granulation azurophile des lymphocytes et la granulation des Mastzellem étaient toutes les deux métachromatiques et se coloraient toutes les deux avec le colorant bleu-azur; mais que la granulation des Mastzellem

était mise en évidence par l'emploi de n'importe quelle substance colorante basique, métachromatique, non métachromatiquement. Avec la coloration de Romanowsky, la granulation des Mastzellen se montrait violette, tandis que la granulation azurophile se montrait rouge vif.

Levaditi, qui déjà en 1902, avait considéré dans sa thèse pour le doctorat en médecine, la granulation de Michaelis et Wolff, comme une granulation hétérochromatique, inconstante et de réaction colorante imprécise, fit en 1905 des recherches sur cette même granulation. Il affirmait qu'il était arrivé à colorer la granulation azurophile, en se servant du colorant de May-Grünwald qui ne contenait pas d'azur. Levaditi faisait ses observations sur le sang du chimpanzé; il voyait dans les cellules mononucléaires la granulation teintée en violet, aussi bien par le triacide que par le colorant de Giemsa.

Hirschfeld et Pappenheim critiquèrent les conclusions de Levaditi. Pour eux la granulation qu'il avait vue dans le chimpanzé ne se rapportait en rien à la granulation azurophile, du moment qu'il pouvait la colorer par le triacide, colorant que ne teinte jamais la granulation azurophile.

Parodi, la même année, observe avec la méthode de Giemsa, la granulation azurophile, colorée en rose-violet, assez grosse (intermédiaire entre la grosseur de la granulation α et celle de la granulation ϵ), plus évidente dans les lymphocytes à noyau non parfaitement rond. Il croyait logique de penser que du moment que la cellule mononucléaire présentait aussi une granulation, la classification d'Ehrlich n'était pas exacte.

Parodi ajoutait dans ses conclusions, que du moment où les cellules lymphatiques jeunes, prises directement dans la lymphe, présentaient la granulation azurophile, on ne pouvait pas considérer cette granulation autrement que comme l'expression d'une fonction propre de la cellule.

Pendant les années 1906 à 1909 quelques auteurs (Ferrata,

Turk, Schleip, Benjamin et Weidenreich) mentionnèrent la granulation azurophile mais n'apportèrent pas de nouveaux arguments dans la différenciation de cette granulation.

Schleip dans son Atlas (1906) figurait la granulation azurophile sous le nom de granulation acidophile ou neutrophile.

En 1908, E. Benjamin dans ses observations sur le sang de l'enfant, voyait dans les cellules qu'il considérait comme d'un degré antérieur au grand mononucléaire, une granulation azurophile riche et grossière non teintée souvent en rouge violet, mais noire, fine et pointuée.

Cette granulation il la considéra comme azurophile, puis il pensa plus tard qu'elle était une granulation spéciale pré-neutrophile.

Ferrata (*Revista sintética*, 1908) confirma que n'importe quelle cellule à un seul noyau, soit de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions lymphatiques, à protoplasme basophile, jeune ou âgée, pouvait présenter dans son protoplasme des corps plasmosomiques visibles après coloration vitale ou après fixation et coloration appropriée et qui n'étaient pas autre chose que la granulation azurophile et les corps de Kurlofi : ces cellules devaient être appelées leucocytes à plasmosomes.

Weidenreich (1909) dans ses recherches sur les leucocytes non granulés du sang, en signalant la granulation azurophile, n'accepta pas la façon de voir de Ferrata. Il ne croyait pas que les plasmosomes étaient les mêmes granulations azurophiles, du moment que celles-ci ne se trouvaient pas dans tous les mononucléaires.

Dans la séance du 3 mai 1910 de la Société d'Hématologie de Berlin, la question de la granulation azurophile fut traitée par Grawitz, Benda, Klein, Pappenheim, Wolff et Höfner.

Grawitz, après avoir exposé brièvement toutes les études faites sur cette granulation, dit que la granulation azurophile ne pouvait être mise en évidence qu'après coloration par le

mélange éosine, bleu de méthylène alcalinisé, mélange dans lequel apparaissait la substance colorante *azur* comme un produit secondaire. D'autre part, il disait voir entre cette granulation et les granulations ϵ , α , et γ une grande différence; la première étant caractéristique des cellules à protoplasmes basophiles (lymphocyte petit, moyen et grand mononucléaires) et ne se trouvant jamais dans les cellules neutrophiles jeunes ou d'origine neutrophile.

Grawitz disait n'avoir jamais vu la petite granulation azurophile dans les myélocytes neutrophiles, ce qui lui servait à la différencier sans difficulté de la granulation α et γ et ne s'expliquait pas comment Naegeli et Schridde pouvaient voir les différentes formes de myeloblastes sans aucune granulation, alors qu'elles sont déjà si nettement différenciées par leur teinte et leurs dimensions.

En donnant une grande importance à la granulation azurophile comme élément de classification des cellules sanguines et de leur évolution, Grawitz disait qu'il pensait que la petite granulation fine des cellules myéloïdes pouvait être interprétée comme d'un degré antérieur à la granulation ϵ des myélocytes, étant visible, colorée en azur, tandis que le protoplasme de la cellule restait basophile, disparaissant sitôt que les myélocytes prenaient distinctement leurs caractères (granulation propre et coloration protoplasmique).

Grawitz dans son résumé exposait que l'importance de la découverte de la granulation azurophile est évidente, parce qu'elle prouvait, par sa présence, l'équivalence du développement lymphocytaire et myélocytaire; qu'on devait voir aussi bien dans la granulation azurophile des cellules lymphocytaires que des cellules myélocytaires un signe du commencement de l'activité du protoplasme basophile jusque-là indifférente et qu'enfin la transition de la granulation fine azurophile et granulation ϵ était un développement ascendant de l'activité du protoplasme de ces cellules.

Klein jusqu'à un certain point se montrait d'accord avec Grawitz. Il acceptait que la granulation azurophile dans les myéloblastes était très près et directement apparentée avec la granulation ϵ ; qu'elle était le premier degré de cette dernière et qu'après une coloration de sang par le triacide le pourcentage de cellules ϵ était égal à celui que donnait une coloration différente, seulement la granulation ϵ colorée par le Triacide apparaissait plus fine.

Pappenheim commençait son rapport en affirmant que la granulation azurophile du lymphocyte était sans doute un produit de sécrétion fonctionnelle de la cellule et qu'elle ne pouvait être comparée à la granulation ϵ , pas plus qu'à la granulation α , lesquelles étaient simplement neutrophile et éosinophile. Dans les cellules lymphoïdes à granulation seulement azurophile et qui se transforment en cellules neutrophiles, il ne s'agit pas, disait Pappenheim, de la transformation de la granulation azurophile en granulation neutrophile; mais à côté de la granulation azurophile se forme une granulation neutrophile fine et spéciale, non mûre, qui devint plus tard granulation neutrophile mûre.

Wolff à cette séance proposait que la granulation azurophile fût appelée granulation azur, parce que cette granulation ne se colorait pas avec l'azur; mais seulement avec le mélange de bleu de méthylène-éosine azur.

Le premier hématologiste français qui cite la granulation azurophile fut J. Rieux, qui dans son étude sur les grands mononucléaires du sang (1910) donne comme un caractère spécial à ces cellules, l'existence, chez elles, d'une granulation azur, petite, ronde, abondante, laquelle au même titre que la dilatation du protoplasme, le polymorphisme de son noyau et son agrandissement total traduit le vieillissement de la cellule sanguine.

S. Klein, dans son étude sur les grands leucocytes à un seul noyau du sang leucémique (Folia-hématologique 1910)

répétait et amplifiait ses idées, déjà émises à la Société d'Hématologie de Berlin le 3 mai. Il confirmait l'existence indiscutable de la granulation azurophile pâle ou rouge foncé des petits et des moyens lymphocytes; il montrait que cette granulation se présente parfois dans la même cellule avec une forme ronde ou en bâtonnet, ce qui ressemble à un accollement de deux granulations, que son nombre et sa topographie dans la cellule sont très variables. Il constatait le premier, que parfois la granulation était isolée dans le protoplasme, entourée d'un cercle clair; Klein en notant aussi qu'après coloration au Giemsa, dans certaines cellules à un seul noyau, du sang leucémique, dans les myélocytes à noyau échancré et encore dans les banaux neutrophiles, à côté de la granulation rouge vif se trouvaient d'autres granulations de différentes teintes déjà plus sombres ou plus violettes rougeâtres, il confirmait son hypothèse que dans toutes ces granulations il s'agissait d'une transformation graduelle depuis la granulation en apparence azur jusqu'à la vraie neutrophile. Il concluait en disant que la granulation azurophile décrite par Pappenheim devrait être considérée comme neutrophile : elle montre une forte affinité pour l'azur et paraît résister à différentes influences; au soleil, à l'eau, etc.; contrairement à la granulation neutrophile mûre.

En 1911, E. Kardos, de Budapest, donnait de nouveaux détails sur la granulation azurophile, en la différenciant de la granulation neutrophile non mûre et mûre. Kardos ratifie toutes les opinions déjà émises par Pappenheim et rappelle encore que la granulation azur grossière qu'on voit souvent dans le sang de l'homme, se montre aussi dans les cellules lymphoïdes-myéloïdes des animaux qui ne contiennent aucune granulation neutrophile. Dans ses recherches il se servait d'un mélange colorant qui différenciait très nettement toutes les granulations aux divers âges, mélange dérivé du colorant de Giemsa et du Triacide combinés.

La même année une vive discussion s'engageait entre Pappenheim d'un côté, Scott et Thomson de l'autre, sur la coloration de Romanowsky et la granulation azurophile. Scott soutenait qu'il était arrivé par un mélange ne contenant pas d'azur, à colorer les granulations de cellules mononucléaires qu'il considérait comme des structures azurophile très douteuse. D'autre part ces granulations que Kardos interprétait comme granulations azurophiles, Scott les considérait comme des granulations neutrophiles.

La réplique de Pappenheim comportait des questions chimiques sur les colorants employés par Scott et d'autres mélanges colorants employés dans la coloration de la granulation azurophile. Pappenheim exprimait cette fois que la granulation azurophile pouvait être peut-être un degré prodromal de la granulation neutrophile et semblait être en relation avec la granulation primitive amphobasophile qui est le premier degré de la granulation éosinophile et pseudo-éosinophile, d'après Ferrata et Kassarinoff. Enfin Pappenheim affirmait dans ses conclusions que l'azurophilie de la granulation lymphocytaire, du corps de Kurloff, des corpuscules polaires, des thrombocytes, du noyau des protistes et plaquettes sanguines était une azurophilie spécifique.

Pappenheim à cette même époque publiait quelques travaux sur la coloration vitale dans lesquels il mentionnait la granulation azurophile; il se demandait si cette granulation après la réaction colorante vitale n'était pas de nature lipoïde.

Vers la fin de l'année 1911 paraissait un travail de Branca sur les structures et l'origine leucocytaires. Au moment de traiter la granulation azurophile, l'auteur n'apportait pas plus de détails que les auteurs antérieurement cités. Il considérait qu'elle était très irrégulière et trop inconstante même pour pouvoir être assimilée aux granulations des polynucléaires. Il finissait en croyant que malgré cette granulation azurophile, les leucocytes hyalins différaient des granulocytes par

leur morphologie, par leur origine et par leurs fonctions.

Dans son excellent *Précis d'hématologie* paru cette même année, J. Rieux traitait de la granulation azurophile dans plusieurs chapitres. Nous connaissons déjà depuis 1910 ses opinions au sujet de cette granulation. Il ajoutait que vraisemblablement cette granulation représentait un produit de sécrétion du protoplasme basophile, produit inconstant et variable, surtout abondant lorsque la basophilie est faible et que la cellule mononucléaire non différenciée dans le sens granulocytaire, vieillit.

En 1912, Pappenheim, P.-C. Flä, Schilling-Torgau, Nakano, signalaient la granulation azurophile en rapport avec les corps de Kurloff, mais sans les identifier définitivement.

En juillet 1912, K. Hynek publiait un article sur les monocytes du sang normal et pathologique, où il parle à plusieurs reprises de la granulation azurophile. Il nous dit que déjà à cette époque, Naegeli ne considérait pas la granulation des myéloblastes comme une granulation neutrophile, mais comme une granulation spéciale, produit des mononucléaires, qui se colorait par le Triacide parfois, mais pas toujours, à cause des variations dans les produits colorants du commerce, mais qu'avec les colorants de Jenner ou de Giemsa, on l'obtenait toujours avec une teinte rouge vif. Hynek, de l'avis de Pappenheim sur plusieurs points, n'acceptait pas qu'il puisse exister dans les cellules dites de transition, du sang normal, une granulation neutrophile, parce que jamais il n'avait pu arriver à la colorer par le Triacide ou n'importe quel autre colorant. Il constatait expérimentalement que chez un lapin, après injection d'une dose toxique de nucléate de soude, des leucocytes apparaissaient dans le sang avec une granulation nettement azur, granulation qui se trouvait aussi dans les cellules normales à noyau polymorphe qui ne présentaient aucun indice de transition entre les cellules mononucléaires et granulocytes.

Hynek dans une autre partie de son article critiquait Naegeli qui considérait la granulation azurophile des cellules monocytaires comme une granulation spécifique myéloïde parce que dans ces monocytes la synthèse indo-phénole bleue tombait identiquement comme dans les granulocytes et parce qu'elle se laissait colorer par les colorants de Jenner aussi bien que par le triacide, n'existant pas là où la granulation manquait dans les lymphocytes. Pour Hynek la réaction indo-phénole-bleue ne pouvait se compter comme une preuve absolue ; d'abord les colorants de Jenner et le triacide ne donnent pas toujours des résultats positifs et après ces colorations hypoptiques l'erreur est facile quand on veut différencier les monocytes et les leucoblastes. De même que Pappenheim, Hynek croyait que l'origine de la granulation azurophile doit être cherchée dans la dispersion chromidiale de la substance du noyau, sans qu'il soit, d'autre part facile d'expliquer s'il s'agit d'un plastin azurophile ou d'autre chose comme l'explique Décastello ainsi que Kurloff. Hynek pensait que peut-être il s'agit d'une espèce de sécrétion semblable à celle observée dans la cellule pancréatique par Ogata ou dans les cellules du foie par Coiranska ou enfin d'autre processus.

Au sujet de la transformation de la granulation azurophile, malgré qu'il la voyait comme un produit chromidial il pensait qu'elle pouvait devenir une vraie granulation neutrophile. Il la voyait comme un soi-disant point de cristallisation par lequel dans les cellules myéloïdes respectives les produits protoplasmiques et spécifiques de la granulation spéciale étaient supprimés, mais d'un autre côté il ne voulait pas la voir comme un degré antérieur de la granulation α ou de la granulation γ . Enfin il acceptait que la granulation azurophile pouvait être transformée dans certaines conditions en granulation neutrophile, mais que cette transformation ne dépendait pas d'elle-même, mais d'une fonction spécifique de la cellule.

Pappenheim dans un article de cette même année 1912, répétait toutes les opinions qu'il avait déjà exprimées dans des travaux antérieurs sur la granulation azurophile.

En 1913, Gley présentait à la Société de Biologie une communication de F. Bosc et M. Carrieu sur les inclusions intra-cellulaires dans le liquide articulaire du rhumatisme articulaire aigu. Dans cette communication Bosc disait qu'il avait vu pour la première fois (1913) et bien étudié, dans les cellules du liquide articulaire du rhumatisme aigu, des inclusions qui semblaient de nature parasitaire. En fixant le liquide sur lame avec de l'alcool-éther et par le procédé de gouttes, appliqué par lui pour la première fois dans l'étude des liquides et produits de râclage et en colorant par les méthodes d'hématéine-éosine, divers bleus, Zeihl et Gramm, thionine phéniquée et surtout par le Giemsa, il constatait dans les cellules moyennes et grandes mononucléaires ainsi que dans les grands macrophages du liquide articulaire, des inclusions présentant les caractères suivants : 1° forme coccale d'un demi à un cinquième de μ au nombre de un à cinq dans les protoplasmes de ces cellules; 2° des corps plus volumineux, arrondis, depuis la grosseur d'un coccus jusqu'à la grosseur de 2 à 3 μ et avec une partie centrale réfringente entourée d'une auréole claire; 3° des formes plus grandes, constituées par petites masses entourées de petites granulations en couronne; 4° amas de corpuscules d'une ténuité extrême, les plus petites au voisinage des noyaux, les plus volumineuses remplissant la plus grande partie du protoplasme. Dans les mononucléaires bien conservés ou étalés il y avait dans les protoplasmes de ces cellules, à côté de ces inclusions, des produits de dégénérescence. Ensuite il voyait que ces inclusions ne prenaient pas le Gramm et ne se coloraient distinctement ni par les bleus, ni par le Ziehl, ni par la thionine phéniquée; et c'est seulement par le Giemsa qu'on pouvait les différencier d'une façon précise (elles pre-

naient une teinte rose, tandis que les protoplasmes se coloraient en violet rosâtre ou bleu ciel et que les produits de dégénérescence nucléaire étaient colorés en violet foncé ou en bleu noirâtre).

Dans une autre communication, l'auteur disait avoir retrouvé ces mêmes inclusions dans les cellules sanguines, dans un cas de rhumatisme articulaire, inclusions qu'on pouvait seulement distinguer après coloration par le Giemsa.

Dans un autre article enfin il parlait de ces corpuscules étudiés à l'ultra-microscope et par les bougies filtrantes.

Nous citons ces travaux de Bosc parce que nous estimons que l'auteur avait pris les granulations azurophiles pour des inclusions cellulaires en les croyant éléments parasitaires. Nous ne connaissons pas d'autres granulations des cellules mononucléaires qui puissent être colorées seulement par le Giemsa et après toutes les descriptions que donne Bosc de ces inclusions, nous sommes certain qu'il s'agit indiscutablement de la granulation azurophile.

Dans un article paru cette même année, Richard Hertz parlait presque exclusivement de la granulation azurophile. Il constatait que celle-ci n'était pas une vraie granulation comme celle des cellules polynucléaires et que d'après l'espèce des cellules lymphoïdes il y avait aussi diverses espèces de granulations azur avec ce seul point commun qu'elles étaient variables, accidentelles et monoazurophiles, c'est-à-dire seulement colorables par le colorant azur, et que la cellule contenant cette granulation restait la même quand elle n'en contenait pas. Il acceptait l'opinion de Pappenheim pour expliquer l'origine de cette granulation, c'est-à-dire son apparition en rapport avec le travail fonctionnel de la cellule, soit avec un état d'irritation cytoplasmique la conduisant à la fonction métaplasique neutrophile ou éosinophile.

Negreiros Rinaldi dans « Il Tomasi » (*Giornale de Biologia*, Anno VIII, n° 7, 1913) étudiait la relation des corps

plasmosomiques de Ferrata et la granulation azurophile. L'auteur montrait d'après ses observations que les corps plasmosomiques et la granulation azurophile étaient des produits identiques. Il notait le nombre des lymphocytes qui contenaient des plasmosomes dans une coloration vitale et désignait schématiquement la disposition topographique de cette granulation dans une même cellule. Immédiatement après, il constatait, après fixation et coloration par le Giemsa, que la granulation azurophile correspondait exactement en nombre et en répartition aux plasmosomes déjà vus par coloration vitale.

En 1914, F. Rodano et L. Della Porta donnaient quelques observations sur la granulation azurophile. Les auteurs, en étudiant l'apparition de la granulation azur chez certains malades, pour trouver éventuellement une explication sur sa signification, constatèrent que dans 124 cas examinés par eux en colorant les préparations de sang par la technique combinée de Pappenheim, il y avait 6 cas de rougeole où 5 seulement montraient une augmentation de lymphocytes azurophiles (33 p. 100) et au contraire dans la pneumonie 86,4 p. 100 des cas montraient une augmentation considérable. Après la disparition de la fièvre, le nombre de lymphocytes à granulations azurophiles revenaient à la normale. Cela prouvait d'après ces auteurs que l'azurophilie était provoquée par une action toxique. Dans un cas d'anémie très prononcée l'azurophilie était moindre, mais elle augmentait si la tuberculose existait en même temps. En définitive les auteurs concluaient que l'apparition de l'azurophilie lymphatique accompagnée de leucocytose et myélocytose en même temps, était une preuve contre la nature dégénérative et plutôt un signe de l'activité des cellules jeunes.

Mandolfo, cité par ce même auteur, signalait que dans le sang normal il avait trouvé 20 à 22 p. 100 de cellules mononucléaires contenant la granulation azurophile au lieu de

33 p. 100 donné par quelques auteurs, que dans la pneumonie l'augmentation était de 53 p. 100; dans d'autres maladies il ne trouvait rien de constant qui puisse donner lieu à une conclusion.

En 1915, la granulation azurophile fut citée par Negreiros Rinaldi en plusieurs articles hématologiques.

Aubertin et Chabanier en faisant des recherches sur le sang de sept sujets d'apparence normale et sur le sang leucémique, après coloration par le May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim, constataient les détails morphologiques de la granulation azurophile déjà donnés par Klein, Rieux et d'autres auteurs. Ils ne la trouvaient jamais dans les cellules de Turk et ils inclinaient à croire que la granulation azurophile était liée à un processus de vieillissement de la cellule mononucléaire et ils ne trouvaient aucun rapport entre les cellules contenant de la granulation azurophile lorsque le nombre des polynucléaires neutrophiles augmentait. Ils remarquaient seulement que son pourcentage diminuait. Dans le cas d'augmentation de nombre de la cellule mononucléaire, ils trouvaient une augmentation de nombre de la cellule à granulations azurophiles lorsque l'augmentation portait sur les moyens mononucléaires; le contraire lorsqu'elle portait sur les petits lymphocytes. Dans leurs conclusions les auteurs se demandaient quelle était la signification de la granulation azurophile, et ils estimaient que la réponse serait très difficile, à cause des opinions si diverses et du petit nombre des faits précis.

Negreiros Rinaldi, dans son étude sur la genèse et la structure du mégacaryocyte normal et pathologique en relation avec les hémato blasts du sang, signale la granulation azurophile dans ces cellules pendant la vie fœtale de quelques animaux.

Le dernier ouvrage, à notre connaissance, qui cite la granulation azurophile est le *Précis de Microscopie* de Lan-

geron (1916). L'auteur reconnaît que la granulation azurophile est seulement colorable par le mélange éosine-azur de bleu de méthylène et il ne paraît pas la confondre avec la granulation neutrophile.

Considérations historiques sur l'azur et quelques mélanges colorants contenant l'azur.

Le colorant de Romanowsky, utilisé pour la première fois en 1891, résultait d'un mélange empirique de bleu de méthylène et d'éosine dissous tous les deux séparément dans l'eau. Ce mélange permettait de colorer les noyaux des parasites du paludisme et comme ces noyaux ne pouvaient pas être colorés par un autre colorant, celui-ci fut considéré comme étant d'une grande valeur par tous les savants qui s'occupaient de cette question. Malheureusement ce mélange ne donnait pas toujours les mêmes résultats de coloration. Romanowsky observait pourtant que les solutions vieilles de bleu de méthylène donnaient les meilleurs résultats. Unna, la même année, indiquait aussi que la granulation des Mastzellen se colorait métachromatiquement par l'emploi d'une solution de bleu de méthylène alcalinisé, vieillie. Michaelis et Wolff, comme nous l'avons dit déjà, se servaient de ce mélange quand ils découvrirent la granulation azurophile; mais c'est Ziemann qui, le premier, constata que la réussite du mélange de Romanowsky dépendait d'abord de la proportion de la solution de bleu de méthylène employée par rapport à la proportion d'éosine. Toutefois Nocht disait que dans la coloration de Romanowsky le résultat était dû à l'altération subie par le bleu de méthylène et remarquait que le bleu polychrome de Unna après neutralisation et association à l'éosine et au bleu de méthylène pur, non altéré, produisait très bien cette coloration de Romanowsky; il trouve que dans cette solution de bleu de méthylène mûrie se formait

un nouveau corps qu'il appelait *rouge du bleu de méthylène*. Ce corps pouvait être extrait en agitant la solution de bleu de méthylène avec du chloroforme, ce dernier se colore en rouge et abandonne par évaporation un corps qui associé au bleu de méthylène et à l'éosine, produisait l'effet de la coloration de Romanowsky. Nocht ne donnait aucune notion sur la nature de ce corps, Michaelis l'appelait *azur de méthylène*, identique à celui que Bernthsen avait obtenu en faisant agir l'oxyde d'argent sur le bleu de méthylène ; l'oxyde d'argent mettait en liberté la tétra-méthylthyonine, base du bleu de méthylène qui après oxydation, se transformait en azur. Pour Pappenheim, Giemsa et Mac Neal, le rouge du bleu de méthylène était un mélange d'azur de méthylène et de violet de méthylène. Pappenheim démontrait que l'azur de méthylène pur ne donne pas la coloration métachromatique rouge, mais colorait les granulations en bleu et il voyait d'autre part que la granulation azurophile apparaissait seulement lorsqu'on employait le mélange de bleu de méthylène azur-éosine et agissait comme mordant l'éosine.

Depuis sa découverte, l'azur de méthylène a été employé dans différents mélanges colorants.

Klein, dans ses recherches sur les grands mononucléaires de sang leucémique, se servait de différentes solutions colorantes, telles que la solution de Giemsa, de May-Grünwald, May-Grünwald-Giemsa, triacide d'Ehrlich, vert de méthyle-pyronine, bleu de méthyle, etc.

Il trouvait qu'en se servant de solutions neuves et anciennes de Giemsa qui colorent plus faiblement, les résultats dépendaient plus de la durée de la coloration que du liquide colorant ; en quinze à trente minutes les noyaux étaient déjà colorés en partie (tachetés) sombres, tandis que, en 5 à 10 minutes, les noyaux aussi bien que toutes les parties de la cellule étaient peu distincts. Après lavage à l'eau, les noyaux se montraient plus clairs et leur structure était plus dis-

tincte; par ce procédé, la coloration, très souvent, ne réussissait pas, c'est-à-dire que la granulation neutrophile, l'azurophilie des myélocytes pâlisait beaucoup et parfois disparaissait complètement. Dans une coloration d'une heure et sans laver largement, la granulation se présente fortement accusée.

Avec le May-Grünwald employé dans sa forme courante le résultat était inutilisable car ni les noyaux des polynucléaires et des mononucléaires, ni leurs protoplasmes n'apparaissaient colorés distinctement.

La relation de la basophilie du protoplasme et la basophilie du noyau était très variable dans la même préparation et seule la granulation neutrophile et éosinophile, cette dernière surtout, était bien distincte. Pour les myélocytes, et les promyélocytes, Klein trouvait cette coloration sans aucune valeur; il affirmait d'autre part que la modification d'Assmann donnait de meilleurs résultats. Les noyaux étaient bien distincts, toutes les granulations colorées assez intensément, mais les structures nucléaires ne présentaient pas de détails. Pour cette raison Klein introduisait une modification à cette méthode qu'il ne trouvait pas inférieure à la méthode de Giemsa. Sa méthode était la suivante : il versait sur les frottis de sang desséché quelques gouttes de la solution de May-Grünwald en le laissant s'épaissir à l'air libre (5 à 10 minutes); après quoi il versait 5 à 10 centimètres cubes pour une goutte de 1/1000 carbonate de potasse en remuant bien jusqu'à obtention d'une solution bleu-violet transparente, sans nuage et uniforme. Vingt minutes après il rejetait le liquide et séchait au buvard. Les colorants, disait-il, pouvaient rester pendant 12 heures en contact avec la préparation, mais alors les noyaux se montraient très colorés et dans ce cas on devait les laver quelques minutes à l'eau.

De cette façon Klein prétendait obtenir la granulation neutrophile jeune et vieille colorée d'une façon qu'aucune autre méthode ne mettait en évidence. Il montrait qu'avec la solu-

tion de Giemsa on n'obtenait pas toujours un bon résultat si on ne la laissait pas s'épaissir et si on n'employait pas de l'eau alcalinisée. Il voyait que cette solution de Giemsa même contenant de l'azur ne réussissait pas toujours et que d'autres fois il ne se formait pas en elle de l'azur.

Le mélange de May-Grünwald dont se servait Klein ainsi que de nombreux hématologistes jusqu'à présent, commençait à être utilisé depuis 1902. Ce mélange dérivait du premier mélange colorant et fixateur de Jenner (1899) basé sur l'emploi des colorants neutres dissous dans un liquide indifférent tel que l'alcool méthylique (méthode imaginée par Jenner) et encore du mélange de Leishman (1901) basé sur la même méthode de Jenner et qui produisait les mêmes effets tinctoriaux que le mélange de Romanowsky. Le mélange de May-Grünwald est simplement un éosinate de bleu de méthylène dissous dans l'alcool méthylique (50 centigrammes pour 100 centimètres cubes). D'autre part l'éosinate de bleu de méthylène de May-Grünwald, tel qu'il fut conçu par son auteur, ne devait pas être transformé en azur, mais, d'après la modification de Klein, on peut voir que l'action du carbonate de potasse détermine la formation de l'azur (1).

Le mélange colorant de Giemsa est connu depuis 1904; son auteur s'inspirait du mélange de Romanowsky et l'effet produit par l'azur dans ce mélange, lequel pour cette époque était déjà isolé, malgré que sa nature restât inconnue. Depuis 1904 Giemsa a modifié maintes fois la formule de son liquide colorant et la technique de son emploi (1907,

(1) Il est très difficile d'avoir de l'éosinate du bleu de méthylène qui ne contienne des impuretés capables de donner naissance à l'azur.

Ce mélange de May-Grünwald employé jusqu'à présent en combinaisons avec le mélange de Giemsa ou avec le mélange de Panchrôme de Pappenheim constitue ainsi la méthode panoptique, conçue par ce dernier auteur, pour remédier à l'insuffisance colorante du May-Grünwald qui devait seulement colorer les éléments neutrophiles et basophiles après mise en liberté, par l'addition d'eau, du colorant neutre. Presque tous les auteurs qui ont étudié la granulation azurophile ont utilisé cette méthode.

1910 et 1914). Composé d'abord d'azur II éosine et azur, dissous dans un mélange d'alcool méthylique et de glycérine, il présentait quelques inconvénients et ne donnait pas une coloration suffisamment puissante ; parfois, il paraissait que la fixation des frottis du sang était insuffisante par l'alcool absolu et que l'acétone rendait le colorant instable. Dans un flacon contenant depuis quelque temps de la solution de Giemsa, il y avait toujours un peu de violet de méthylène. En 1907 Giemsa abaissait la teneur en glycérine de la solution, de 50 p. 100 à 25 p. 100, et enfin, en 1914, il donnait une nouvelle méthode rapide de coloration, en employant d'abord un nouveau liquide particulier « Farbfixerlösung nach Giemsa » et ensuite en faisant agir une de ces solutions déjà connues.

En 1911 Pappenheim combinait un mélange « Panchrom » du type Giemsa, lequel, contenant du bleu de méthylène, bleu de toluidine, azur I, violet de méthylène, éosine, dans un mélange d'alcool méthylique, glycérine et acétone, possédait quelques facultés colorantes qui manquaient aux solutions du type Giemsa et de Leishman. Ce mélange colorant était employé après fixation, conjointement au colorant de May-Grünwald, constituant ainsi la méthode panoptique May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim.

Kardos, en 1911, en voyant l'inconstance des colorations de la granulation neutrophile non mûre dans les cellules qui contenaient en même temps la granulation azurophile myéloïde (promyélocytes et leucoblastes) par les méthodes colorantes de Giemsa et ses dérivés, arrivait à faire un mélange colorant qui, s'il est vrai qu'il donnait des fois les résultats désirés, n'avait pas toutes les qualités requises pour être complètement substitué au May-Grünwald Giemsa ou au May-Grünwald-Panchrome. Kardos disait que son mélange colorant avait des avantages sur les colorants de Giemsa qui perdaient leur force colorante après un temps plus ou moins

long; qu'il permettait de différencier nettement la granulation neutrophile mûre effilée et sombre, la granulation neutrophile non mûre mat et la granulation azur grossière myéloïde dans un plasma encore basophile, condition très avantageuse lorsque ces granulations se trouvaient dans une même cellule.

Le colorant de Kardoš était composé, en principe, par moitié d'un mélange d'une solution de Giemsa et d'un mélange triacide (vert de méthyle, orange) mélange, disait son auteur, d'équilibre théorique, qui devait permettre de trancher la question de la différenciation de la granulation neutrophile mûre et non mûre, de la granulation azurophile. Il pensait aussi que la présence du vert de méthyle permettait de conserver l'azur dans des solutions claires. Toutefois il était d'avis que le Panchrome de Pappenheim était le seul qui pût donner le même résultat.

Scott, Thomson et Hydrik (1910), trouvant insuffisante la coloration de Romanowsky pour colorer les cellules éosinophiles et neutrophiles, disaient être arrivés à obtenir un mélange colorant, par un procédé combiné de Leishman et de Giemsa, procédé qu'ils considéraient comme parfait, expliquaient leurs expériences du point de vue chimique. Ils ne s'expliquaient pas que l'effet de Romanowsky s'obtenait par l'action de l'éosine sur le bleu de méthylène. Les auteurs dans leurs critiques de la coloration de Romanowsky et des mélanges dérivés de celle-ci qui contenaient de l'azur, disaient que la coloration qu'ils obtenaient de la granulation azurophile était une coloration neutrophile, parce que leur préparation ne contenait pas d'azur et pourtant mettait cette granulation en évidence. Ils admettaient d'autre part que si les noyaux des trypanosomes apparaissaient parfois comme des vacuoles non colorées, après coloration par le bleu de méthylène, la cause en tenait à leur indice de réfraction, d'où leur aspect légèrement basophile, qui ne tenait pas à une

vertu spéciale du mélange éosine-bleu de méthylène-azur.

Le mélange de Scott reste secret et on sait seulement qu'il contient de l'éosine-thionine ou de l'éosine diméthyléthionine, éosine écarlate, bleu de méthylène.

Pappenheim, la même année, répondait aux critiques de Scott en disant que les essais de coloration Romanowsky en se servant de May-Grünwald seul sans ajouter de l'azur, avaient été plusieurs fois tentés. La maison P. Altmann, de Berlin, avait un mélange semblable, mais qui n'était pas autre chose qu'un mélange May-Grünwald-Romanowsky. De ce mélange appelé « azéométhine », Pappenheim disait qu'on pouvait comparer les méthodes américaines de Wright et Hasting dans lesquelles les deux liquides colorants agissent séparément. D'après Pappenheim, la méthode de Scott serait la seule comparable à celle d'Altmann qui reste secrète et qui, sans contenir de l'azur, pouvait donner les résultats du mélange de Romanowsky.

Au sujet du mélange d'Altmann on n'ajoutait pas d'azur, mais celui-ci existe tout de même.

Langeron dans son *Précis de Technique microscopique* (1916), parmi d'autres questions sur l'azur, disait que l'azur de méthylène n'est pas autre chose que le produit d'oxydation du bleu de méthylène en solution alcaline, que dans les solutions vieilles de bleu de méthylène il se forme spontanément sous l'influence de petites quantités d'alcaline provenant du verre, que sa propriété essentielle est de produire une coloration spécifique de la chromatine et en général des substances dites azurophiles, coloration qui ne se produit qu'en présence d'une couleur acide, particulièrement l'éosine, qui agit seulement comme agent chimique et probablement comme mordant, puisqu'on peut le remplacer par d'autres corps tels que la résorcine, la pyrocatechine, l'hydroquinone, etc. Non seulement, dit Langeron, la coloration de la chromatine est plus intense que tout ce qu'on peut obtenir,

mais encore elle est spécifique pour la chromatine des protozoaires. Langeron pense que pour une raison encore inconnue les propriétés de l'azur ne se montrent pleinement qu'en présence du bleu de méthylène, ou du violet de méthylène qui est un dérivé du bleu de méthylène produit par action des alcalins concurremment avec l'azur de méthylène en proportion variable.

Bernthsen, Michaelis, Giemsa, refusent tout pouvoir colorant au violet de méthylène dans la réaction de Romanowsky.

En 1904, Unna lui donnait un rôle considérable dans son bleu polychrome, et Marino, dans la même année, préconisait son emploi simultanément avec l'azur de méthylène dans la coloration de Romanowsky. Mac Neal (1906) croit qu'il peut remplacer l'azur dans la coloration Romanowsky et Pappenheim (1911) confirmait cette opinion. En tout cas il ne colore pas comme l'azur d'autres substances basophiles non chromotropes et la coloration azurophile qu'il donne est moins intense que celle obtenue par l'azur.

Dernièrement, et depuis 1915, Tribondeau, en collaboration avec Fichet et Dubreuil entreprit une série de travaux sur l'éosinate de méthylène, l'azur et le violet de méthylène, d'une grande importance et dont les résultats sont incomparables.

Tribondeau comprend dans les éosinates de méthylène, le colorant de Laveran, de Leishman de Giemsa, son bi-éosinate, son azur, etc. Avec la méthode de Laveran (bleu Borrel-éosine) Tribondeau arrive à préciser par des épreuves de précipitation, comme il les appelle, les proportions dans lesquelles les deux colorants doivent être mélangés; il introduit une modification du bleu Borrel et en même temps une modification à toute la méthode de Laveran. Pour la préparation de l'azur et du violet de méthylène pour laquelle Giemsa garde un secret de fabrication, Tribondeau arrive à le pré-

parer d'une manière très simple et sûre. Il ne croit pas que son azur soit identique à celui de Giemsa (chlorhydrate d'azur), mais les résultats qu'on obtient avec lui ne laissent rien à désirer. L'auteur obtient les éosinates de méthylène en les dissolvant dans l'alcool absolu et ajoutant une certaine quantité de glycérine afin d'obtenir la stabilité de solution. Son bi-éosinate est un mélange neutre d'éosinate de bleu Borrel et d'éosinate de bleu ordinaire, tous les deux en solution dans l'alcool éthylique absolu glycérimé. En observant que le premier, malgré qu'il colorait parfaitement la chromatine des parasites et les granulations leucocytaires, précipitait vivement en le mélangeant à l'eau et que le second n'avait pas la propriété colorante complète désirée, il est arrivé par la combinaison des éosinates à obtenir un liquide colorant qui donne des résultats panoptiques parfaits.

Son *azéo* est un éosinate d'azur additionné d'un excès de colorant basique (azur libre).

Plusieurs autres liquides colorants dérivés du Giemsa et basés sur la méthode de Romanowsky et en principe de celle de Jenner, ont été utilisés dans les études hématologiques, mais pas avec l'intention de mettre spécialement en évidence la granulation azurophile, la différencier des autres granulations leucocytaires, ou pour faire une classification histologique des cellules sanguines. Dans l'étude de ces liquides on n'a pas tenu compte non plus du rôle prédominant que joue l'éosinate d'azur du bleu de méthylène et de là des raisons pour lesquelles plusieurs chercheurs ont interprété la granulation azurophile comme une granulation neutrophile ou basophile.

Considérations générales tirées des faits historiques.

Si nous avons fait un exposé historique aussi étendu sur la granulation azurophile, sur le colorant azur et sur quel-

ques liquides colorants contenant de l'azur, analysant et résumant toutes les principales études faites sur cette question, notre but principal a été de mettre en évidence l'importance que peuvent avoir dans ces études les faits que nous apportons et les bases qui nous ont servi à l'entreprise de nouvelles recherches sur la granulation azurophile.

On peut se rendre compte de ce fait, que jusqu'à 1916 une étude exclusivement histologique différentielle de cette granulation, n'avait pas été faite, pas plus qu'une étude physiologique, qu'aucune preuve expérimentale n'avait été fournie et que toutes les conclusions (hypothétiques d'ailleurs) se rapportaient exclusivement à sa chromophilie ou à sa spécificité comme granulation leucocytaire considérées dans leur rapport avec la genèse et la classification des cellules sanguines.

Sa signification biologique seulement esquissée par deux ou trois auteurs restait presque inaperçue parce qu'il manquait le fait expérimental.

D'autre part, parmi les auteurs qui avaient étudié la granulation azurophile, quelques-uns seulement avaient apporté un nombre très restreint d'idées nouvelles et les autres répétaient celles-ci.

On avait tout dit de la granulation azurophile en écrivant que c'était une granulation des cellules mononucléaires du sang, colorable exclusivement par l'éosinate d'azur de méthylène.

Si notre étude ne met pas en lumière des idées nouvelles, elle apporte au moins des faits expérimentaux certains et nombreux, tant histologiques que physiologiques, fondements pour quelques hypothèses, des vérités de demain.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Dans notre étude générale de la granulation azurophile, l'instrumentation et la technique dont nous nous sommes servi n'étaient ni nombreuses, ni compliquées. L'instrumentation était réduite à celle qu'on emploie couramment dans tous les laboratoires d'histologie et de physiologie. Les techniques employées sont aussi les techniques générales, histologiques et physiologiques, spécialement celles usitées en hématologie et plus particulièrement celles qui ont été employées dans l'étude de la granulation azurophile. Quelques particularités de ces techniques sont exposées dans ce chapitre dans lequel nous signalerons les préférences que nous avons eues pour quelques-unes d'entre elles.

Nous ajouterons que quelle que soit l'apparente simplicité d'exécution des techniques dont on peut se servir dans cette étude histologique, nous les avons pratiquées avec un soin spécial, convaincu que nous sommes que l'inobservation de certains détails dans l'exécution, même de détails en apparence insignifiants, peut conduire à des résultats tout à fait différents et parfois faux.

Prélèvement du sang et des liquides séreux. — Nous avons prélevé le sang tantôt par simple piqure du doigt à sa face dorsale et en arrière de la matrice de l'ongle, en piquant assez profondément avec un vaccinostyle de façon à obtenir

des gouttes de sang facilement sans avoir besoin de pression ou de ligature quelconque; tantôt par simple piqûre du lobule de l'oreille dans son bord.

Nous avons toujours eu soin, après lavage à l'alcool, de sécher parfaitement la surface du doigt ou de l'oreille d'où devait sortir la goutte de sang parce que, tout insignifiant que ce détail paraisse, le sang s'il se met en contact avec des restes d'alcool ou de sueur, s'hémolyse en partie ou s'imprègne d'impuretés qui plus tard peuvent gêner la coloration et l'examen.

Lorsque nous avons eu besoin d'une quantité de sang plus grande, nous avons recouru à la ponction veineuse en ponctionnant dans une des veines médianes du pli du coude d'après la technique couramment employée. Le sang était recueilli dans une seringue en verre ou dans un tube à essai parfaitement stérilisé.

Pour les liquides séreux (liquide d'hydrocèle, céphalo-rachidien, ascitique, articulaire, etc.) nous nous sommes servi des mêmes techniques employées couramment.

Comme animaux de laboratoire nous avons utilisé les espèces suivantes : cobaye, lapin, souris blanche, rana esculenta; nous avons dû recourir à des méthodes spéciales pour chaque animal utilisé. Pour le cobaye, nous avons fendu légèrement l'oreille, après séchage parfait de sa surface. L'animal est laissé tranquille un instant; les gouttes de sang chez le cobaye doivent sortir spontanément et être prélevées immédiatement, parce que la coagulation se fait très rapidement.

Pour obtenir quelques centimètres cubes de sang de cobaye nous avons pratiqué la ponction du cœur en suivant la technique de Raybaud et Hawthorne : on cherche le bord gauche du sternum à 8-10 millimètres au-dessus du sommet de l'angle formé par la base de l'appendice xyphoïde et le dernier cartilage costal articulé avec le sternum. L'aiguille est enfoncée

à 15-17 millimètres au-dessus de la pénultième articulation chondro-sternale en inclinant vers la ligne médiane.

Chez le lapin nous avons obtenu le sang de la même façon que chez le cobaye et en quantité plus grande en piquant la veine marginale externe de l'oreille après l'avoir frottée avec du xylol de façon à produire un afflux de sang.

Chez ces deux animaux, lorsque nous avons eu besoin de faire plusieurs prélèvements, nous avons eu soin de passer d'une oreille à l'autre et toujours en laissant l'animal s'habituer d'abord à son entourage, tout en prenant le sang à la même température, de façon à n'occasionner aucun changement dans sa formule sanguine.

Chez la souris nous avons obtenu quelques gouttes de sang en sectionnant l'extrémité de sa queue.

Chez la grenouille bien que nous ayons quelquefois obtenu du sang en sectionnant les doigts, nous avons préféré ponctionner la veine faciale comme le conseille Nöller; ce vaisseau facilement accessible donne du sang sans mélange de lymphes ou d'autres sécrétions; on ponctionne la veine avec une pipette effilée.

Le seul liquide séreux de cobaye dont nous nous sommes servi est le liquide péritonéal, obtenu par ponction avec une aiguille en platine fine ou avec une effilure de pipette suffisamment résistante; on pratiquait d'abord une petite boutonnière de la peau et de la couche musculaire superficielle.

Examen à l'état frais. — Pour l'examen à l'état frais nous nous sommes servi de la technique courante et bien connue qui consiste à déposer une goutte de sang entre lame et lamelle bien propres en ayant soin que la goutte ne soit pas trop grosse, de façon que la lamelle ne flotte pas. Le procédé de Biffi est également assez commode. Il consiste à déposer la goutte de sang sur une lamelle, qui est renversée vivement sur une lame sur laquelle on a déposé une goutte d'huile de

vaseline. En luttant bien à la paraffine, la préparation peut être conservée quelque temps et observée à fort grossissement.

Pour l'examen à l'état frais nous avons utilisé le microscope à fond clair, d'ailleurs seulement dans un but d'investigation presque empirique, parce qu'il ne nous devait donner aucun résultat.

En nous servant du fond noir (ultra-microscope Leitz, oculaire n° 1) nous avons suivi pour la préparation du sang la technique déjà exposée par nous dans le *Journal du Praticien*, 1916, et qui consiste à prendre avec une pipette effilée à la flamme et chargée d'une petite goutte d'eau distillée, une petite goutte de sang en attendant l'hémolyse des globules rouges et en déposant entre lame et lamelle une goutte de ce mélange. De cette façon les globules blancs sont les seuls visibles dans la préparation et apparaissent nettement et vivants.

Examen à l'état frais après coloration (coloration vitale).

Nous avons donné une grande importance à cet examen parce qu'il a été employé par plusieurs auteurs dans l'étude de la granulation azurophile. Nous avons suivi la technique générale de Pappenheim, technique qui consiste à étaler une goutte de colorant employé de la même façon qu'on fait un frottis de sang, sur lame bien propre en la laissant sécher et en mettant ensuite une goutte de sang sur cette lame ainsi préparée et en le couvrant avec une lamelle de façon que la goutte de sang reste au milieu d'elle et ne dépasse pas les bords. Dans d'autres cas nous nous sommes servi de la technique de Schilling-Torgau en faisant un frottis du sang et en le séchant après la coloration vitale comme s'il s'agissait d'un frottis sec.

Les colorants que nous avons employés pour la coloration vitale sont : le bleu de méthylène à 1 p. 500 d'après la méthode de Sabrazès; le bleu brillant de crezyl; l'azur; le rouge neutre en différentes concentrations (de 1 p. 200 jusqu'à 1 p. 1.000).

Nous avons essayé la solution de May-Grünwald vieille dans laquelle l'alcool était évaporé en partie.

En suivant la technique exposée déjà de Pappenheim et après avoir mis la goutte de sang, nous avons fait passer entre la lame et la lamelle une petite goutte d'eau physiologique, d'autres fois de l'eau distillée. Nous avons obtenu ainsi des résultats tout à fait satisfaisants; les globules blancs résistent et restent vivants pendant un temps plus ou moins long comme avec les autres colorants. Les granulations plasmosomiques (azurophiles?) apparaissent colorées en bleu foncé.

Examen de frottis humides. — Cet examen paraît assez simple, sa technique ne manque pas de présenter quelques difficultés à cause de la fixation des éléments après qu'ils ont été maintenus pendant quelque temps à l'état humide. Il faut avoir du soin et de la patience si l'on veut obtenir un bon résultat, d'autre part, le choix d'un bon fixateur dans ce cas n'est pas facile. La méthode de Weidenreich dont on ne peut pas dire qu'elle soit commode ou facile, ne donne pas toujours les résultats désirés et le sang paraît fixé et coloré comme si on l'avait fait sur des frottis desséchés.

Le premier temps, c'est-à-dire la conservation du frottis humide, ne présente pas de grands inconvénients et seulement au moment de la fixation, comme nous l'avons dit, on peut avoir des insuccès. La méthode simple qui consiste à faire flotter la lame avec le frottis du sang à la surface du fixateur est insuffisante pour obtenir une bonne coloration, et d'autre part on perd beaucoup d'éléments après lavage.

Minsching qui s'est occupé de cette question avec ténacité,

obtient de bons résultats en effectuant la fixation en deux temps d'après Weidenreich; d'abord le frottis étant fait on plonge immédiatement la lame dans un bocal contenant quelques gouttes d'acide osmique à 4 p. 100 et une goutte d'acide acétique cristallisable; on lave, après avoir laissé le frottis pendant 30 à 60 secondes dans le flacon bien fermé; puis on fait une seconde fixation par l'alcool absolu pendant 10 minutes. Cette fixation, qui paraît être appropriée pour la coloration Romanowsky, nous l'avons utilisée, mais elle ne nous a pas satisfait; elle a les mêmes inconvénients que la fixation faite en déposant la lame sur le liquide fixateur, plusieurs éléments ne sont pas colorés et les autres sont déformés.

Une autre méthode de Minsching (passage rapide des frottis sur lame par différents alcools, sans les laisser sécher, après les avoir fixés humides par le sublimé ou par le fixateur de Mann) réussit bien, lorsque la coloration se fait par l'hématoxyline ferrique; mais dans notre étude cela ne peut pas avoir lieu.

Nous avons adopté le procédé de Moewe, qui est une modification de la méthode d'Altmann et de la méthode de Schride, pour l'étude des mitochondries, toutefois au lieu d'employer la boîte en fer blanc de Moewe, nous avons pris une chambre humide dans laquelle nous avons mis une solution de chlorure de sodium à 8 p. 1.000 de la même façon que lui, et en quantité suffisante pour que la lame avec le frottis de sang placée sur les divisions les plus basses d'une échelle vienne en contact avec la solution salée.

Les plateaux contenant le liquide et l'échelle recouverts de la cloche de la chambre humide sont mis à l'étuve à 37 degrés pendant un quart d'heure ou une demi-heure. Pour avoir un bon résultat nous avons eu soin de ne pas faire le frottis du sang trop épais et de le mettre immédiatement en contact avec la solution chlorurée. Nous avons préparé d'avance un liquide

fixateur et mis celui-ci dans une boîte de Petri avec un dispositif de fortune de façon à toujours pouvoir mettre la lame face en bas.

La lame retirée de la chambre humide, nous fixons le frottis avec le mélange suivant :

Bichlorure de mercure.	2 gr. 5
Eau bouillante.	100 cc.
Acide picrique.	1 gr.
Formol.	20 cc.

ajouté au moment de l'usage.

Après un séjour de 10 à 12 heures dans ce fixateur la lame est bien lavée à l'alcool iodé, à l'alcool pur, de façon à enlever l'acide picrique et le sublimé.

Les autres liquides fixateurs que nous avons employés sont celui d'Altmann :

Bichromate de potassium	2 gr. 5 p. 100
Acide osmique.	2 gr. p. 100

pendant 12 heures.

Celui de Schride :

Liquide de Müller	9 parties
Formol	1 partie

pendant 12 heures et en passant de suite dans une solution de Müller simple pendant un temps égal, en lavant et en passant dans une solution d'acide osmique à 1/700 pendant une demi-heure ou une heure.

La coloration que nous avons employée après fixation pour un de ces trois liquides a été celle de Giemsa.

Les résultats que nous avons obtenus avec ces liquides fixateurs ne nous ont pas satisfait et nous avons dû recourir à la fixation par le May-Grünwald à 5 centigrammes pour 200 d'alcool méthylique en suivant la technique pour le frottis, desséché. Les résultats ont été parfaits et les globules blancs ont été fixés dans leurs mouvements amiboïdes.

Technique d'examen de frottis desséché. — Nous sommes convaincus que l'examen de frottis desséché est le plus sûr pour l'étude de la granulation azurophile et celui qui donne les meilleurs renseignements histologiques de la cellule sanguine, des liquides séreux et d'autres tissus.

Une des premières précautions que nous avons toujours eues dans l'examen du frottis desséché a été d'avoir des lames bien propres, bien dégraissées et de ne pas faire le frottis trop épais de façon qu'il finisse avant le bord de la lame. Nous avons toujours fait les étalements en nous servant d'une lamelle propre en ayant soin de ne pas appuyer fortement de façon à ne pas écraser les éléments cellulaires, en agissant rapidement pour que le sang ne se dépose pas et en séchant le plus rapidement possible.

L'étalement des autres liquides organiques a été fait de la même façon; pour le liquide péritonéale du cobaye le séchage immédiat est tout à fait nécessaire. En étalant le sang de cobaye il faut procéder très rapidement.

Nous avons observé que dans les frottis de sang de cobaye les cellules polynucléaires se groupent fréquemment en un seul point de la préparation, laissant tout le reste de la préparation parsemé seulement de mononucléaires.

D'autre part les cellules très fragiles présentent souvent des phénomènes de lyse qui rendent impossible une classification et une énumération exacte des globules blancs. Pour éviter ce résultat fâcheux nous avons dû étaler le sang toujours immédiatement après sa sortie du vaisseau sanguin, rapidement, sans pression, le plus mince possible et en séchant bien, sans perte de temps.

Ces inconvénients qui se présentent quelquefois dans le frottis de sang humain sont plus fréquents encore dans le frottis du sang de cobaye. C'est pourquoi nous donnons une grande importance à toutes ces précautions.

Nous nous sommes aperçus que beaucoup d'énumérations

de sang de cobaye ont été faussées à cause du manque de soin dans l'exécution de ces détails techniques. Les frottis une fois séchés doivent être fixés et colorés de façon à obtenir des images sanguines parfaites.

Coloration des frottis desséchés. — L'étude de la granulation azurophile reposant presque exclusivement sur l'examen de sang desséché et coloré, nous avons dû apporter un soin spécial à nos préparations afin d'obtenir des images cellulaires tout à fait parfaites dans lesquelles les structures et affinités chromatiques du noyau et du cytoplasme puissent être bien définies et affirmées.

Nous nous sommes servis d'un matériel : lame, lamelle, pipette, éprouvette, flacon compte-gouttes, etc... très propres en changeant toujours le matériel sali par le colorant. L'eau que nous avons employée a toujours été neutre ou légèrement alcaline, condition indispensable pour obtenir une bonne coloration avec le colorant qui contient l'éosinate d'azur du bleu de méthylène.

Giemsa recommande en effet comme réactif pour l'eau distillée, la solution alcoolique d'hématoxyline et donne la technique suivante : dissoudre dans l'alcool à 95 p. 100 quelques cristaux d'hématoxyline ou faire une solution de 10 p. 100 d'hématoxyline dans l'alcool de 90° et prendre 10 cc. de cette solution pour 90 cc. d'eau distillée. Prendre 10 cc. d'eau à essayer et ajouter 2 gouttes de la solution incolore ou jaunâtre, ajouter à la provision d'eau distillée et goutte à goutte une solution à 1 p. 100 de carbonate de sodium ou de potassium jusqu'à ce que l'eau éprouvée par l'hématoxyline prenne au bout de 5 minutes une coloration violacée faible mais nette.

Tribondeau recommande de toujours épurer l'eau distillée de la façon suivante : ajouter à chaque litre d'eau 5 centigrammes de carbonate d'argent et redistiller l'eau ; le sel d'argent fixe énergiquement les acides, aldéides, chlorures, etc.

Nous nous servons depuis 10 ans de l'eau de pluie qui nous a toujours donné de bons résultats; bien filtrée, on peut la conserver dans des flacons bouchés à l'émeri.

Les frottis de sang desséché ou les liquides séreux, ont été fixés soit par l'alcool absolu méthylique ou éthylique, soit par l'alcool éther, lorsque nous nous sommes servis du colorant de Giemsa, en submergeant la lame pendant 15 ou 20 minutes dans un flacon contenant un de ces liquides et en la laissant sécher spontanément après sa sortie. En utilisant la méthode panoptique de Pappenheim nous avons fixé par le mélange May-Grünwald. Avec le colorant de Tribondeau, par le même mélange bi-eosinate.

Pour la première méthode, une fois le frottis fixé dans l'alcool absolu ou dans l'alcool-éther, nous avons versé sur la préparation une solution de 1 goutte de liquide de Giemsa (Giemsa's Lösung für Romanowskyfarbung) de Grübler, dont la formule est ordinairement

Azur II éosine.	3 gr.
Azur	0 gr. 8
Glycérine.	125 gr.
Alcool méthylique.	375 gr.

avec 15 gouttes d'eau de pluie. On laisse agir cette solution pendant 15 à 30 minutes, on rejette le colorant et on lave à l'eau courante. Le frottis de sang est coloré très proprement et ne présente pas de précipités. Les hématies apparaissent colorées en gris violacé, le cytoplasme des cellules mononucléaires en bleu ciel pâle, tous les noyaux en rouge violet; les granulations neutrophiles en rouge clair presque rose, les granulations éosinophiles rouge brillant et les granulations des Mastzellen violet. Les granulations azurophiles entre les tons rouge et rouge-violet.

S'il est vrai qu'avec cette méthode de coloration et en suivant toutes les indications données par Giemsa dans la

Deutsche med. Woch. n° 12, 1910 (eau neutre ou légèrement alcaline; mélange non concentré; propreté absolue de matériel; non agitation du mélange, etc. pour éviter la précipitation de l'éosinate d'azur) on peut obtenir des préparations rapides, très belles et parfaites, il y a des insuccès dans son emploi, lorsqu'on se sert d'un mélange colorant qui, nous ne savons pas pourquoi, ne donne pas une coloration panoptique, même en observant les indications de Giemsa. On a incriminé la fixation insuffisante par l'alcool, l'âge du mélange et sa fabrication, mais nous ne savons rien puisque, nous étant servis de quatre mélanges sortis de la maison Grübler : deux frais et deux vieux, les résultats ont été parfaits avec un frais et un vieux, mauvais avec les deux autres.

La seule chose que nous ayons observée est que celui qui présentait un ton violent pur a été utilisable et que celui qui présentait un ton bleu-verdâtre n'a pu l'être. A notre avis, il s'agit d'un défaut de fabrication.

Pour la seconde méthode nous avons fixé avec une dilution de 50 centigrammes d'éosinate de bleu de méthylène de May-Grünwald dans 100 centimètres cubes d'alcool méthylique absolu, en versant sur le frottis 15 à 20 gouttes, de façon qu'il soit couvert complètement et en le laissant agir pendant 3 à 5 minutes. Sans rejeter cette dilution, nous avons ajouté un même nombre de gouttes d'eau de pluie et nous avons encore laissé agir 5 minutes. Après cela nous avons rejeté ce mélange et sans laver nous avons recouvert le frottis, pour le colorer définitivement, avec une dilution de 7 gouttes de la solution Panchrome de Pappenheim dont la formule est la suivante :

Bleu de méthylène	1 gramme.
Bleu de toluidine.	0 gr. 5.
Azur I	1 gramme.
Violet de Méthylène.	0 gr. 5.
Eosine.	0 gr. 75.

Alcool méthylique.	250 grammes.
Glycérine	200 grammes.
Acétone.	50 grammes.

avec 5 centimètres cubes d'eau de pluie. Après 15 à 25 minutes, nous avons rejeté le colorant et avons plongé la préparation dans l'eau courante pendant un temps suffisant (15 minutes à une demi-heure) pour enlever quelques parcelles de bleu précipitées ou plus exactement jusqu'à obtention d'une différenciation nette de tous les tons.

A notre avis, cette méthode est tout à fait parfaite et donne tous les résultats désirés, toutefois nous devons ajouter les précautions que nous avons prises pour obtenir ces résultats.

D'abord mettre les lames avec le frottis de sang sur un chevalet bien nivelé, ne jamais laisser sécher ou s'épaissir la solution de May-Grünwald, condition indispensable, et pour cela se servir d'une quantité suffisante de cette solution. Une autre condition, plus délicate encore, est de surveiller la différenciation lorsque la lame est plongée dans l'eau. Le ton que doit présenter le frottis après coloration doit être un ton violet-rougeâtre (outre-mer-vermillon, garance-sépia).

Lorsque la coloration est trop intense, on peut différencier aussi par un mélange d'alcool acétone à 75 p. 25 ou par l'alcool à 90°; rarement nous avons eu besoin de recourir à cette différenciation. Avec cette méthode, tous les éléments sont bien colorés avec des nuances particulières qui correspondent aux réactions cytologiques connues : acidophilie, neutrophilie, basophilie, métachromatie et spécialement azurophilie. Les détails nucléaires et cytoplasmiques sont parfaitement mis en évidence.

La troisième méthode, celle de Tribondeau, nous a paru encore préférable. Nous nous sommes servi du mélange bi-éosinate préparé par la maison Poulenc Frères, avec un dispositif semblable à celui que nous avons utilisé pour le Panchrome de Pappenheim. Nous avons fixé et coloré en

même temps le frottis du sang avec ce mélange bi-éosinate, de la façon suivante : en faisant agir 15 à 20 gouttes du liquide de Tribondeau pendant 3 minutes et en ajoutant un nombre égal de gouttes d'eau de pluie que nous mélangeons très doucement au liquide colorant et que nous laissons agir ainsi pendant 15 à 20 minutes; après ce temps, en lavant à l'eau courante légèrement et séchant rapidement au buvard.

La méthode ne peut être ni plus commode, ni plus rapide; seulement nous avons pris les mêmes précautions que pour la solution de May-Grünwald, c'est-à-dire ne laisser jamais sécher la solution de bi-éosinate sur la lame et en nivelant celle-ci. D'autre part, l'eau ne doit pas contenir même des traces d'acide.

Les résultats que l'on obtient avec cette méthode sont les mêmes qu'avec la méthode panoptique May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim; toutes les réactions chromophiles sont représentées avec des nuances plus belles encore. Les autres avantages de cette méthode sont sa facilité et son économie.

L'éosinate de Tribondeau est un mélange neutre d'éosinate de bleu de Borrel et d'éosinate de bleu ordinaire, tous deux en solution dans l'alcool éthylique absolu glycérimé à 1 p. 10 (alcool 90, glycérine 10). Les deux solutions d'éosinate sont préparées d'abord séparément et Tribondeau emploie une modification dans la préparation du bleu Borrel qui lui permet d'éviter qu'il rougisse en vieillissant et qu'il précipite en donnant un azur de méthylène. Il emploie aussi une technique spéciale pour l'obtention de l'éosinate de bleu de méthylène pur non transformé. Il procède de deux façons différentes pour l'obtention des deux éosinates de méthylène : 1° par combinaison directe dans l'alcool glycérique; 2° par précipitation préalable en pratiquant ici *l'épreuve de précipitation*. Pour les associer, il prend en général trois parties d'éosinate de bleu ordinaire pour cinq parties d'éosinate de

bleu Borrel. Pour les détails de toute cette préparation, nous renvoyons aux *Annales de l'Institut Pasteur* n° 8, 1917.

Pour l'examen des liquides séreux après coloration nous avons suivi la même technique que pour le sang.

Examen des organes. — Nous avons employé pour l'étude de la granulation azurophile dans les cellules des organes hématopoiétiques et autres la technique des coupes, frottis, empreintes (principalement ces deux dernières). Nous sommes arrivé à faire des frottis et des empreintes parfaits et plus commodes que les coupes; avec celles-ci on n'obtient pas les cellules bien écartées avec un protoplasme large et de cette façon la granulation azurophile n'est pas facile à observer, tandis qu'avec les frottis ou les empreintes on peut avoir les cellules avec un protoplasme large, étendu, donnant la granulation facilement visible. D'autre part les colorations avec les solutions colorantes déjà connues sont plus réalisables dans ces dernières.

Nos frottis et nos empreintes ont été fixés et colorés indistinctement frais ou desséchés; nous avons eu soin de les faire toujours le plus mince possible et de ne pas froter les morceaux de tissu dont nous nous sommes servi, plusieurs fois sur la lame, afin de ne pas écraser les éléments cellulaires. Pour les empreintes nous appliquons légèrement l'organe sur plusieurs points de la lame, parfois il nous a fallu sécher un peu la surface de l'organe dont nous allons faire le frottis avec du papier buvard. Quelquefois pour la moelle osseuse et pour le foie, nous nous sommes servi de l'alcool-éther pour dégraisser les frottis.

Les prélèvements d'organes ont été faits par petits morceaux et jamais en raclant les tissus ou en les comprimant avec la lame, pratique que nous avons trouvée mauvaise; pour la moelle osseuse nous avons pris de petites parcelles que nous avons passées légèrement sur la lame lorsque la moelle provenait du fémur; au contraire nous passons la

lame légèrement sur la moelle lorsque celle-ci provenait des os costaux.

Fixation et coloration. — 1° Une fois les frottis ou les empreintes faits, nous les avons fixés avec de l'alcool sublimé de Schaudinn à froid :

Solution aqueuse saturé de sublimé.	2 vol.
Alcool absolu.	1 vol.

Nous n'avons jamais dépassé plus de 8 à 10 heures pour cette fixation après laquelle nous avons lavé rapidement à l'eau et ensuite nous avons plongé la préparation pendant 5 à 10 minutes dans une solution faible de Lugol :

Eau distillée	100 cm ³
Iodure de potassium.	2 gr.
Lugol ordinaire.	3 cm ³

Une fois sortis de cette solution les frottis sont bien lavés et séchés.

2° *Lorsque nous séchons les frottis* nous les fixons par le May-Grünwald de la même façon que les frottis de sang, seulement, nous les laissons plus longtemps au contact avec cette solution.

Pour la première fixation, nous colorons ensuite par la solution de Giemsa et pour la seconde avec la solution de Panchrome de Pappenheim; après quoi nous lavons profondément et longtemps parce que les frottis prennent intensément les colorants, souvent on est obligé de différencier par l'alcool-acétone ou par l'alcool à 90°.

Pour avoir une coloration parfaite des frottis ou empreintes d'organes, il faut tenir compte de ce que quelques tissus alcalins deviennent acides après la mort et par conséquent les frottis prennent parfois une teinte rouge uniforme qui empêche toute différenciation des parties cellulaires ainsi que des granulations.

Fixation et coloration des coupes. — Pour cette fixation nous avons employé l'un des liquides suivants : la solution de Bouin, l'alcool à 90°, l'alcool absolu, et acétone en suivant la technique courante histologique. Les inclusions ont été faites à la paraffine en ayant soin de faire des coupes n'excédant pas 4 μ d'épaisseur.

Pour la coloration nous avons suivi en partie la technique de Pappenheim : May-Grünwald-Panchrome acide picrique. Les coupes étant débarrassées de la paraffine nous avons fait agir la solution de May-Grünwald à 1 pour 5 centimètres cubes d'eau de pluie pendant 20 minutes à l'étuve à 37 degrés ; après avoir rejeté le colorant nous l'avons remplacé par un autre de Panchrome, 6 gouttes pour 5 centimètres cubes d'eau que nous avons laissé agir à l'étuve pendant 30 minutes.

Après quoi nous avons lavé à l'eau courante, déshydratée avec de l'alcool-acétone, xylol. Finalement montage au baume. Lorsque les coupes présentaient une forte coloration nous avons différencié avec une solution acétifiée ; 5 gouttes pour 100, en ayant soin de laver légèrement à l'eau de façon à maintenir la coloration pendant quelques jours.

Nous devons ajouter que nous ne nous sommes servis de coupes que très rarement, les frottis et les empreintes nous ont suffi.

C'est avec cette méthode de coloration que nous avons fait presque totalement notre étude de la granulation azurophile ; nous donnerons au cours de notre travail quelques techniques particulières accessoirement utilisées.

Numération et détermination de la formule cellulaire sanguine.

Etant donné que dans notre étude la numération et la détermination de la formule leucocytaire joue un rôle primor-

dial, nous voulons ajouter les moyens techniques dont nous nous sommes servis dans ce cas.

Pour la numération nous avons utilisé quelquefois l'appareil à énumération de Thoma-Zeiss, généralement le compte-gouttes de Malassez et, bien qu'il soit banal de répéter la façon de se servir de cet appareil, nous devons ajouter qu'une extrême attention a été prise par nous dans ces examens, parce que, très fréquemment, on commet des fautes par impatience, fautes qui peuvent donner des résultats complètement erronés et capables d'amener le chercheur à des conclusions tout à fait opposées à celles qu'il devait obtenir.

Les fautes sont d'abord de faire une numération avant d'attendre que toutes les cellules soient déposées sur les quadrillés ; ensuite dans la prise de sang, de faire une aspiration insuffisante pour diluer avec le sérum acétisé ; on fait la dilution quelquefois en se servant d'un sérum qui contient des éléments organiques ou d'autres qui parfois présentent tout à fait l'aspect des globules mononucléaires. Pour éviter ces inconvénients et puisqu'on ne peut pas préciser le temps que prennent les globules pour se déposer, nous avons eu la précaution d'attendre toujours plus de 15 minutes avant de commencer la numération, de la répéter, de nous servir d'un tube de caoutchouc adapté à la pipette mélangeuse suffisamment long pour pouvoir nous apercevoir du moment où la colonne de sang arrive au trait désiré.

La solution salée ou acétique que nous avons utilisée a toujours été bien filtrée et changée fréquemment.

Pour la détermination de la formule leucocytaire nous avons employé la platine à chariot de Stiasnie et le procédé de Mathis ou celui indiqué par Langeron.

Microscope et source lumineuse.

Nos recherches ont été faites avec le microscope de Stiaassnie et nous nous arrêtons ici seulement pour dire, que nous avons donné dans l'étude microscopique de la granulation azurophile, une grande importance à la source lumineuse que nous avons dû employer. Celle-ci est une question assez élémentaire et que tout micrographe connaît, mais qu'on néglige fréquemment et dont on ne tient pas compte lorsqu'on va déterminer soit les tons que présente une structure cellulaire après coloration et de là sa chromophilie, soit encore la forme exacte d'un élément.

Sans vouloir entrer dans des détails qui sont indiqués dans tous les ouvrages de microscopie, nous dirons toutefois que nous nous sommes toujours servi de la lumière du jour et que, lorsque nous avons eu besoin d'employer des sources lumineuses artificielles, nous avons tenu compte de toutes les variations des tons que nous avons pu avoir. L'azurophilie et la basophilie en colorant par la méthode panoptique de Pappenheim ou de Tribondeau ne présentent pas le même ton, ni la même intensité, lorsqu'on utilise la lumière artificielle ou la lumière du jour, avec celle-ci elle est plus violette, plus intense, plus foncée, avec une forte lumière artificielle, surtout l'azurophilie, elle présente un ton plutôt rouge, violacé, plus transparent et brillant. Les bleus sont aussi plus transparents et plus tendres.

Tous ces détails qui paraissent futiles nous leur avons donné une grande importance, surtout dans une étude comme celle-ci, dans laquelle, comme nous l'avons déjà dit, les teintes que prend la granulation ont été si discutées et si souvent confondues avec les teintes de la granulation neutrophile ou éosinophile.

CHAPITRE III

ETUDE HISTOLOGIQUE

L'étude histologique que nous avons faite de la granulation azurophile, a été entreprise sans tenir aucun compte des travaux antérieurs, de façon à écarter toute possibilité de conception ou d'interprétation prématurée, de suggestion qui feraient perdre toute valeur scientifique à nos recherches.

Si nous avons pris comme base pour établir le plan à suivre dans notre travail, les recherches déjà faites par quelques savants, nous n'avons pas eu à faire l'examen critique de leurs conclusions ni à nous ranger au point de vue doctrinaire dans un camp ou dans l'autre.

Ceci posé, nous présenterons nos recherches et leurs résultats; nous les analyserons, en finissant pour les interpréter, pour les comparer aux résultats antérieurement obtenus par quelques auteurs.

Pour entrer définitivement dans l'étude de la granulation azurophile, nous sommes obligés de faire d'abord une courte description morphologique des cellules sanguines qui présentent cette granulation, telle que nous l'avons classifiée. Nous ne prétendons pas faire une classification définitive, mais une classification nous était imposée par la relation qu'elle peut avoir avec les faits que nous avons observés au point de vue de la morphologie cellulaire et la présence de la granulation azurophile. C'est une classification purement

morphologique et, nous le répétons, d'ordre transitoire. Elle dérive de la classification donnée par Pappenheim qui nous a paru la plus en rapport avec les faits d'ordre embryologique, histologique, et évolutif du globule blanc et elle consiste essentiellement en une subdivision des cellules déjà nommées micro-lymphocytes, mésolymphocytes et monocytes.

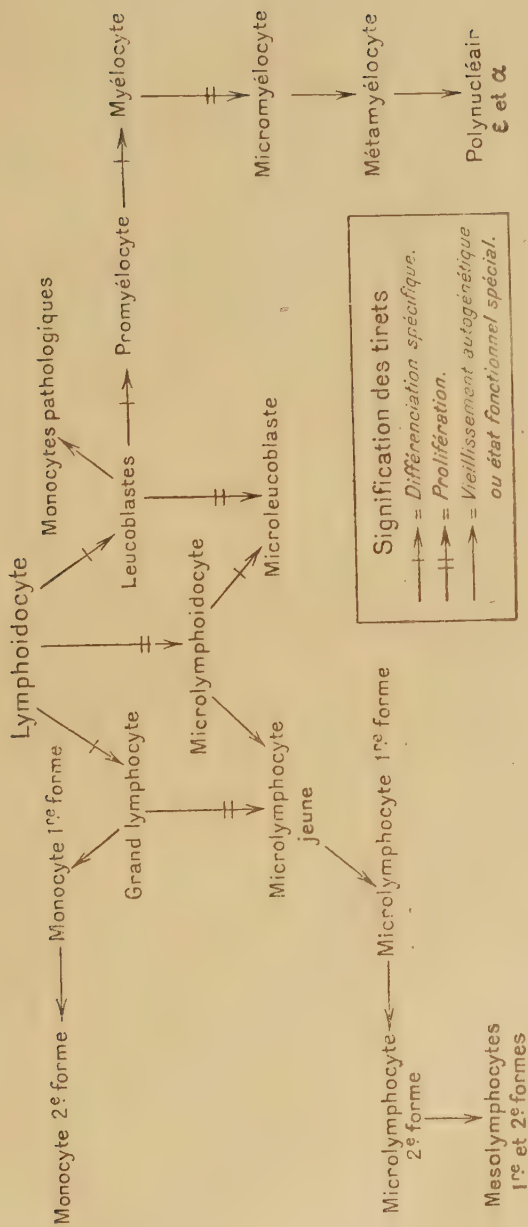
Nous donnons ci-dessous un tableau de la classification que nous avons adoptée :

Comme on peut le voir, notre classification n'affecte en rien la base de la classification de Pappenheim. Laissant pour plus tard la description morphologique des cellules qui ne se trouvent pas normalement dans le sang de l'homme, nous commencerons à décrire celles qui se trouvent dans le sang normal.

Microlymphocytes (première forme). Ce type rentre dans les lymphocytes proprement dits d'Ehrlich ; mononucléaires opaques ou de la première variété de Max Schultze et de Hayem ; leucocytes jeunes d'Ouskow et micro-lymphocytes de Pappenheim : il présente une dimension de 7 à 8 μ avec un noyau central qui occupe presque toute la dimension de la cellule ; plein, d'apparence homogène ou pâchychromatique. Il présente avec la coloration May-Grünwald-Panchrome (1) un ton violet-rouge grenat (vermillon-sépia). Ce noyau est entouré d'une bande cytoplasmique étroite, basophile et qui se colore plus intensément sur le bord en bleu ciel, laissant une auréole claire autour du noyau.

Microlymphocytes (seconde forme). Celle-ci rentre aussi dans la classification donnée plus haut. La différence avec la première est la suivante : la chromatine du noyau est un peu moins compacte ; celui-ci n'est pas complètement sphé-

(1) PANCHROME : En faisant cette description nous nous reportons toujours à l'aspect après coloration May-Grünwald-Panchromo de Pappenheim.



rique ni central, sa forme est irrégulière, quelquefois déprimée dans un pôle, parfois légèrement échancrée ou réniforme; il est contenu dans un cytoplasme plus large que celui de la première forme. Sa chromophilie est identique et les cytoplasmes prennent une teinte bleu ciel plus homogène. La dimension totale de la cellule atteint 10 à 11 μ .

Mésolymphocytes (première forme). Celle-ci correspond ainsi que les mésolymphocytes de la seconde forme que nous allons décrire par la suite, au moyen mononucléaire d'Ehrlich et de beaucoup d'autres auteurs, au mésolymphocyte ou lymphocyte leucocytoïde de Pappenheim et de Rieux, aux lymphocytes hypertrophiques de Schleip. Elle a en moyenne 10 à 15 μ et un noyau presque sphérique, central, diffus, homogène, de couleur violet-rouge plus claire que celle des microlymphocytes, le cytoplasme d'une teinte bleu clair faible, presque homogène, en donnant toute l'apparence d'une cellule enflée.

Mésolymphocytes (seconde forme). La seule différence qui existe entre cette forme et la première est que le noyau est ovale, réniforme ou légèrement échancré et excentrique; un des pôles touchant très souvent au périplasme. Le cytoplasme est plus large, plus étendu et irrégulier, mais il présente une structure tant de la chromatine que du cytoplasme identique et de même teinte; sa dimension peut atteindre jusqu'à 20 μ .

Monocytes (première forme). Elles répondent aux grands mononucléaires d'Ehrlich ou mononucléaires clairs ou polyéi-docytes; leucocytes mûrs d'Ouskow, grands leucocytes d'Hally, grands monocytes de Turck, lympholeucocytes ou monocytes de Pappenheim, de Rieux. C'est une cellule de 12 à 25 μ avec un noyau ovale, presque central, de structure nettement pachychromatique, où l'on voit commencer la différenciation entre la parachromatine et la chromatine; elle est un peu grossière et compacte et présente une teinte

violet-rouge avec des taches plus claires, quelquefois ce noyau présente une apparence que nous appelons lophochromatique. Son cytoplasme est large, presque régulier et de forme ovale; il est homogène, diffus, et d'une teinte bleu ciel faible; on ne voit pas de différenciation entre l'exoplasme et l'endoplasme.

Monocytes (seconde forme). Elles correspondent au type de transition d'Ehrlich. Ses dimensions sont les mêmes que celles de la première forme; un peu plus grandes parfois à cause du cytoplasme qui émet des expansions. Le noyau est toujours irrégulier, échancré, réniforme, en forme de U ou de fer à cheval, ou légèrement lobé; il est excentrique, pachychromatique et d'une teinte aussi rouge-violet. Leur cytoplasme, comme nous l'avons dit, est large, parfois avec des expansions amiboïdes; quelquefois le cytoplasme est moins irrégulier et présente une forme ovale, il a presque la même structure que celui de la première forme avec une teinte bleu ciel pâle homogène.

Après cette courte description morphologique des cellules du sang normal, telle que nous les avons classifiées, nous pouvons entrer dans l'étude de la granulation azurophile telle qu'elle se présente dans chacune de ces variétés après la technique des colorations déjà décrite.

En général elle présente des dimensions de 0,2 à 1,50 μ (très rarement lorsqu'elle est en forme de bâtonnet 2 μ à 2 μ 50 c'est à-dire depuis la dimension d'une granulation neutrophile des plus petites jusqu'à la dimension d'une granulation éosinophile ou un peu plus grande; sa forme est ronde généralement, ou longue en forme de bâtonnet, quelquefois légèrement effilée sur un pôle, ses contours sont nets, sa structure est compacte, épaisse ou grêle et transparente, elle présente une teinte rouge vif ou mat, marron (tons entre les garance, mélange sépia-vermillon, brun Van Dyk, vermillon ou vermillon outre-mer). On peut trouver dans la cellule de 1 à 40°

ou 50 granulations azurophiles avec une topographie très irrégulière; elles peuvent être placées dans la périphérie du cytoplasme, dans sa partie centrale, isolées ou groupées par deux ou trois; dans la même cellule on peut trouver des granulations de différentes dimensions et aussi de différentes formes, quelquefois elles sont entourées par une ou deux d'un halo clair, rond, achromophile, quelquefois on trouve des granulations dans la périphérie des noyaux.

Dans les microlymphocytes elles sont peu nombreuses, de 1 à 5, de forme sphérique, à bords nets, de structure compacte, de coloration violet-rouge mat, rouge vif, presque situées sur les périplasmes, ce qui les rend souvent invisibles; elles sont rarement entourées de halo clair.

Dans les microlymphocytes de la seconde forme elles présentent les mêmes caractères, mais elles sont situées généralement vers la partie du cytoplasme la plus large, toujours irrégulièrement disposées et rarement de dimensions différentes.

Dans les mésolymphocytes de la première forme la granulation azurophile est rarement visible; lorsqu'elle se présente elle est d'une teinte rouge vif, brillant, irrégulièrement disposée dans le cytoplasme et au nombre de 1 à 8 environ, souvent entourées d'un halo clair; la forme est presque généralement ronde, ou en bâtonnet.

Dans les mésolymphocytes de la seconde forme la granulation azurophile se présente plus nettement; presque toujours d'une teinte rouge vif, pourpre brillant, et très rarement avec une teinte violet-rouge marron; leur forme est ronde ou en bâtonnet ou les deux combinées. La forme en bâtonnet est toujours en quantité moindre, la structure n'est pas compacte. Dans ces cellules on trouve une grande quantité de granulations; presque toujours une ou deux sont entourées d'un halo clair, d'autres fois, presque toutes, isolément, présentent cet halo, de contour net et sphérique.

Dans les monocytes de la première forme la granulation azurophile est rare, de 1 à 3, sphérique, petite, régulière, d'une teinte violet-rouge mat, située irrégulièrement dans les cytoplasmes, parfois dans sa périphérie. Elles sont rarement entourées d'un petit halo clair et de couleur rouge vif.

Dans les monocytes de la seconde forme ce type de granulation se trouve en plus grand nombre, aussi irrégulièrement disposé dans le cytoplasme, mais toujours vers la partie plus large.

On peut dire, en résumé, que la forme plus petite violet rouge mat, sans halo clair, se présente dans les monocytes et les microlymphocytes; la granulation rouge vif, plus grande, irrégulière, en forme de bâtonnet ou ronde entourée du halo clair, dans les mésolymphocytes; mais on peut trouver dans une autre variété de ces cellules l'un ou l'autre de ces deux types présentés d'après leur teinte, leur forme, le halo et leur topographie. De sorte que dans la description morphologique de la granulation azurophile, nous ne pouvons pas dire, d'après nos observations, que telle ou telle forme appartient spécialement à une des formes cellulaires que nous venons de décrire. Rieux, Aubertin et Chabanier établissent entre la granulation azurophile appartenant à la cellule monocyttaire et la granulation appartenant à la cellule lymphocytaire, une distinction que nous n'avons pas trouvée rigoureusement exacte; Hyneck a une opinion conforme à la nôtre.

Quant au filet azurophile qu'ont observé Decastello et Kurkjoff dans les cellules monocytaires, filet qui paraît avoir un rapport avec la granulation, nous ne l'avons pas observé dans les monocytes du sang normal de l'homme.

Nous avons observé la granulation azurophile dans des cellules normales, autres que les cellules du sang avec la morphologie suivante :

Cellules des ganglions lymphatiques. — La variété des cellules qui composent le tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques n'est pas très grande, nous distinguons morphologiquement d'abord deux espèces de cellules mononucléaires : la première, à noyau rond, central, de structure chromatinienne grêle (leptochromatique) colorée en violet-rouge avec deux ou trois nucléoles nets, basoplasmatiques et un corps cytoplasmique étroit, plus basophile au bord et de structure spongieuse qui correspond aux lymphoïdocytes de Pappenheim ; de dimension de 7 à 25 μ ; la seconde, avec noyau sphérique ou ovale, central généralement, excentrique quelquefois, moins leptochromatique, où on distingue parfaitement des nucléoles très nets, quelquefois diffus. Le cytoplasme de ces cellules est plus large et moins basophile, il présente une teinte bleue moins intense (grands lymphocytes). Cette cellule plus développée paraît correspondre aux monocytes du sang circulant. Entre ces deux groupes de cellules, on trouve des microlymphocytes de la première et de la seconde formes, dont les noyaux ne sont pas encore si compacts et homogènes, et où on peut voir un réseau chromatinien défini.

A part ces cellules propres des ganglions lymphatiques on trouve des cellules endothéliales et conjonctives.

La granulation azurophile dans ces cellules est rare, on n'en trouve pas plus de 5 dans une même cellule. Elle présente une teinte rouge vif ou violet-rouge et est généralement sphérique, située sur les périplasmes ou plus près des noyaux lorsque la cellule a un cytoplasme moins large, elle présente parfois un petit halo clair.

Michaelis et Wolff au début ne trouvaient pas la granulation dans ces cellules, mais depuis Rosin et Biebergel, Parodi, Ferrata, Pappenheim et plusieurs autres l'ont toujours trouvée et même s'ils ne l'ont pas constatée lorsque les protoplasmes étaient fortement basophiles nous l'avons trouvée plus d'une

fois. Dans ces cellules, comme dans le sang, nous n'avons pu constater une granulation azurophile spéciale pour chaque espèce cellulaire.

Cellules de la moelle osseuse. — Nous avons fait l'étude histologique de la moelle osseuse avec la même attention que celle des ganglions lymphatiques et nous nous sommes aperçu qu'on ne peut pas comparer les cellules de la moelle osseuse qu'on observe dans le sang anormal avec celles qu'on observe au sein de ce tissu. On peut distinguer des cellules à un seul noyau rond et des cellules à un seul noyau irrégulier, échancré et presque lobuleux, avec des formes intermédiaires dans ces deux types. Les cellules à un seul noyau rond, central ou légèrement excentrique, leptochromatique, dans un cytoplasme plus ou moins étroit, à périplasme grossier, spongieux, et d'une teinte bleu foncé, correspondent à la forme semblable que nous avons décrite dans les ganglions lymphatiques, c'est le myoblaste de Naegeli, lymphoïdocyte de Pappenheim. Dans ces cellules aussi on trouve un petit nombre de granulations azurophiles, rouge vif et sphériques, avec ou sans halo clair, quelquefois violet-rouge mat. D'autres cellules à structure identique mais plus petites qui correspondent aux microlymphoïdocytes de Pappenheim présentent aussi quelquefois une ou deux granulations azurophiles, plus difficiles à mettre en évidence à cause de l'étroitesse du cytoplasme.

Après cette variété de cellules, il en est qui présentent un noyau irrégulier, quelquefois ovale, parfois légèrement échancré et non complètement pachychromatique, avec un cytoplasme large à périplasme grossier, coloré en bleu foncé et dont le noyau est entouré d'une partie cytoplasmique presque claire (leucoblastes).

Dans ces cellules la granulation azurophile se présente presque toujours avec une forme sphérique, plus ou moins grande, située irrégulièrement dans n'importe quelle portion

du cytoplasme, d'une teinte violet-rouge mat. Ensuite viennent les cellules qui présentent un noyau plus irrégulier encore, de structure difficile à établir et dont les cytoplasmes commencent à se différencier entre paraplasme et spongioplasmes, larges, irréguliers, avec des expansions plus ou moins grandes. Dans celles-ci la granulation azurophile se présente aussi avec la même forme sphérique violet-rouge abondante et parsemée sur presque toute l'étendue du cytoplasme. Ces cellules correspondent pour nous aux promyélocytes de Pappenheim et on voit déjà commencer à apparaître des granulations neutrophiles rouge clair, presque roses, complètement différentes des granulations azurophiles. La situation de cette granulation neutrophile non mûre est plus régulière, plus constante, que celle de la granulation azurophile; la forme est aussi plus régulière, plus fine et plus pointue; la disposition est souvent en massé autour du noyau. Les autres cellules qu'on peut constater dans la moelle osseuse (métamiélocytes et miélocytes) ne présentent pas la granulation azurophile, mais une granulation neutrophile oxyphile, ou basophile bien différenciée. Comme nous venons de l'indiquer, la morphologie de la granulation azurophile dans les cellules de la moelle osseuse ne présente pas de caractères autres que ceux déjà décrits. On trouve la granulation violet-rouge ou rouge vif ronde ou pointue dans l'une ou l'autre variété de cellules.

Pourtant cette morphologie a été très discutée par plusieurs hématologistes surtout dans la différenciation des granulations des cellules proméolocytaïres. On a pu voir, dans les résumés historiques qui font l'objet du premier chapitre, que la granulation azurophile des cellules de la moelle osseuse a été prise pour des granulations neutrophiles non mûres et que d'autre part on a voulu donner à la cellule myéloïde spécialement la granulation grossière violet-rouge mat comme à la cellule lymphoïde la granulation rouge vif brillant.

Cette question nous la traiterons plus tard, toutefois nous dirons ici que la plupart des auteurs qui ont étudié la granulation azurophile dans les cellules de la moelle osseuse, l'ont étudiée dans le sang leucémique, ce qui, pour nous, est une erreur parce que leur morphologie n'est pas tout à fait identique.

Dans ces espèces de cellules qui se trouvent dans la moelle osseuse on peut voir des dimensions plus petites que celles que nous avons décrites et qui correspondent aux microlymphoïdocytes, microleucoblastes et micromiélocytes.

Il nous reste à parler, parmi les cellules qui se trouvent dans la moelle osseuse, des mégacaryocytes ; dans ces cellules, la granulation azurophile se présente déjà sphérique et grossière ou déjà fine, en quantité plus ou moins grande et de teinte rouge-violet marron, plus fréquemment qu'avec une teinte rouge vif, jamais nous n'avons trouvé une granulation poussiéreuse.

Cellules de la rate. — Les cellules du tissu splénique appartiennent comme on sait aux variétés de cellules des tissus des ganglions lymphatiques et des tissus de la moelle osseuse ; on trouve des cellules à type lymphocytaire et myélocitaire. Malgré la ressemblance morphologique entre toutes ces cellules nous avons constaté que les noyaux et les cytoplasmes présentent dans les cellules de la rate une structure plus pachychromatique et un cytoplasme plus homogène dans lequel la différenciation du spongioplasme et du paraplasme n'est pas nette. En tous cas, dans les cellules de ce tissu qui correspondent aux cellules lymphocytaires ou aux cellules myélocytaires nous avons trouvé que la granulation azurophile présente une morphologie semblable, c'est-à-dire qu'elle est sphérique, petite, rouge-violet ou rouge vif, irrégulière, poussiéreuse, entourée de halo clair, et que, dans quelques cellules, d'autres fois elle manque de halo. Elle peut se trouver dans les cytoplasmes de teinte bleu foncé ou bleu ciel

pâle, soit vers la périphérie, soit au milieu du cytoplasme. La quantité des granulations qu'on peut trouver dans une cellule est toujours moindre (ainsi que dans les cellules de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques) que dans les cellules correspondantes du sang circulant.

Dans les cellules des amygdales, qui sont des cellules du type lympho-adénoïde, la granulation azurophile est nettement visible, dans quelques cellules elle se présente petite, rouge-violet, entourée d'un halo clair, dans d'autres cellules de la même variété, rouge vif, entourée souvent d'un halo clair, toujours dans la partie du cytoplasme moins bleu foncé et où il est le plus étendu. Dans ces cellules amygdaliennes on a confondu la granulation azurophile avec la granulation que Weidenreich étudiait et considérait comme granulation neutrophile.

Cellules du foie. — En dehors des cellules hépatiques que nous trouvons dans une préparation de frottis ou d'empreintes du foie, nous avons étudié la granulation azurophile dans les cellules propres à ce tissu, c'est-à-dire dans les cellules des lobules hépatiques, polyédriques juxtaposés de 20 à 25 μ et qui présentent un noyau à peu près sphérique, unique, avec un réseau chromatinien très net, fin, dont quelques blocs chromatiniens sont irrégulièrement placés et où on voit des nucléoles basophiles; ce noyau se trouve dans un cytoplasme d'aspect granuleux, spongieux, grossier, teinté de bleu foncé. Dans ces cellules il est très rare de trouver la granulation azurophile. Lorsqu'elles présentent un cytoplasme plus homogène, moins basophile et plus large, on peut trouver une ou deux granulations vers le périplasme, ces granulations sont entourées d'un petit halo clair (qui manque parfois), d'une teinte rouge-violet mat ou rouge vif éclatant. Jamais on ne trouve une granulation poussiéreuse ou en petits bâtonnets.

Dans les cellules des reins, qu'elles appartiennent aux

tubes contournés, aux tubes ascendants ou à la capsule de Bowmann, ou au glomérule, la granulation azurophile se présente aussi rarement que dans les cellules hépatiques et tout à fait avec le même aspect : elle est rouge vif ou rouge violet, toujours sphérique, plus ou moins grossière, entourée ou non de halo clair et sur la partie périphérique du cytoplasme.

Nous devons ajouter que la granulation azurophile, quand nous l'avons trouvée dans ces cellules siégeait dans des parties du cytoplasme moins fortement teintées en bleu que le reste, mais toujours plus foncée que dans les cellules du sang circulant. Dans les reins les cellules qui présentent plus fréquemment la granulation azurophile sont les cellules épithéliales des glomérules ou les cellules endothéliales de quelques vaisseaux sanguins.

En dehors de ces tissus, nous avons trouvé la granulation azurophile avec la même morphologie, la même structure et la même teinte :

Dans quelques cellules propres des tubes séminifères du testicule, des canaux déférents, ou des tissus intersticiels intercanaliculaires.

Dans les cellules endothéliales des parois internes des vaisseaux sanguins, la granulation azurophile peut se trouver aussi en présentant le même aspect et avec la même chromophilie.

Nous avons étudié les cellules épithéliales de la couche de Malpighi de la peau, de la muqueuse buccale, des glandes, nous avons trouvé parfois de ces cellules qui contenaient une ou deux granulations azurophiles et toujours avec le même aspect morphologique et tinctorial que dans les cellules du foie, du rein, du testicule, etc. Naturellement, pour trouver cette granulation il faut examiner un grand nombre de ces cellules ou faire plusieurs préparations, toujours en se servant des frottis ou d'empreintes de façon que

les cytoplasmes puissent être assez larges. D'autre part la morphologie du noyau et du cytoplasme de ces cellules est toujours à peu près semblable et caractéristique des cellules jeunes : un noyau leptochromatique, nucléoles basophiles; tous les noyaux présentent une teinte rouge-violet et les cytoplasmes une teinte bleu foncé. Si on peut trouver parfois dans le noyau une morphologie spéciale qui corresponde à une évolution biochimique de sa parachromatine, on trouve ainsi quelques modifications morphologiques dans le cytoplasme, mais pas aussi nettement et si accusées que dans les cellules sanguines; dans ce cas-là la granulation azurophile morphologiquement ne suit pas cette évolution.

La granulation azurophile n'avait été étudiée que dans les cellules des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse normale ou anormale; nous avons pu l'étudier histologiquement dans toutes les cellules de l'organisme où elles peuvent se présenter avec les mêmes caractères, soit sphériques ou en bâtonnet (très rarement) grossières ou poussiéreuses, entourées ou non d'un halo achromophile, parsemées dans le protoplasme; rouge-violet ou rouge vif transparentes, grêles ou plus épaisses. S'il est vrai qu'elle est moins nombreuse dans les cellules appartenant à d'autres tissus que ceux du sang, elles ne présentent pas de caractères morphologiques différents; on trouve seulement la granulation dans un cytoplasme d'une teinte bleu foncé plus pure que celle des cellules sanguines et aussi fréquemment entourée d'un petit halo clair.

La granulation azurophile dans les cellules du sang et d'autres tissus normaux de quelques animaux de laboratoire.

Nous commencerons d'abord comme précédemment par donner quelques détails sur les cellules mononucléaires du

cobaye, du lapin, de la souris et de la rana-esculenta, animaux sur lesquels nous avons fait nos recherches; nous suivrons la même classification que chez l'homme.

Les microlymphocytes de la première et de la seconde formes chez le cobaye, le lapin et la souris présentent généralement une plus grande dimension que chez l'homme; les noyaux ont une structure aussi pachychromatique, mais on voit plus nettement une différence entre chromatine et parachromatine. Les blocs de chromatine sont moins épais, c'est-à-dire, que les noyaux ont l'apparence d'être moins compacts; leur teinte est toujours violet-rouge, quelquefois plus bleuâtre, le cytoplasme présente une couleur relativement plus bleu foncé que celle qu'on observe chez l'homme.

Les mésolymphocytes, qui sont extrêmement fragiles, ne diffèrent pas de beaucoup dans leurs dimensions des précédents; leur structure nucléaire est plus diffuse et plus nébuleuse, plus étendue, moins compacte encore que la correspondante de l'homme. La caryolyse, qu'il est fréquent d'observer dans ces cellules, dépend souvent de la mauvaise technique employée pour faire les frottis. Leur cytoplasme est homogène; mais relativement plus basophile, c'est un bleu plus intense qu'il présente comme ton.

C'est dans les monocytes qu'on peut observer plus clairement quelques différences morphologiques et structurales avec les monocytes de l'homme.

Ces cellules se rapprochent beaucoup du grand mononucléaire de l'enfant, qui paraît être une cellule jeune; ils présentent un noyau ovale ou presque sphérique, légèrement excentrique, de structure presque leptochromatique, mais cependant pachychromatique. On voit nettement une différence de chromophilie dans la chromatine, quelquefois ils présentent un ton plus violet bleuâtre que rougeâtre; leurs dimensions sont de 15 à 25 μ . Les cytoplasmes ne sont pas très larges et moins homogènes et plus bleuâtres que chez

l'homme, ils présentent un type morphologique presque identique à celui du grand lymphocyte, même on peut voir parfois un périplasma plus grossier.

Les monocytes de la seconde variété sont au contraire moins typiques que ceux de l'homme, surtout chez le cobaye; ces cellules présentent un noyau échanuré, irrégulier, avec des lignes presque droites et où la chromatine est homogène, diffuse et où on ne voit pas nettement le noyau pachycromatique. Les cytoplasmes sont aussi teintés en bleu homogène et parfois présentent des filaments rouge-violet qui correspondent au réseau azurophile décrit par Decastello et d'autre part par Hynek dans les cellules anormales.

Nous devons décrire ici quelques cellules mononucléaires de cobaye qu'on ne trouve pas chez l'homme, ce sont les cellules à corps de Kurloff. Les cellules qui contiennent ces corps présentent parfois le caractère de cellules monocytaires ou de cellules mésolymphocytaires, soit avec un noyau à chromatine diffuse, homogène, nébuleuse, soit avec un noyau grossier nettement pachycromatique; ce noyau, toujours excentrique, ovale ou légèrement échanuré, se trouve dans un cytoplasme large avec des expansions, de teinte bleue plus ou moins foncée dans lesquelles se trouvent une vacuole contenant un corps violet-rouge de structure homogène ou grumeleuse qui est le corps de Kurloff.

Chez la grenouille, les cellules à un seul noyau sont des microlymphocytes, des mésolymphocytes et des grands mononucléaires: les microlymphocytes ne diffèrent pas beaucoup des autres microlymphocytes déjà décrits, toutefois les noyaux présentent une structure chromatiniennne un peu différente, ils sont moins grossiers et on peut y voir nettement quelques nucléoles. La cellule a presque l'aspect de microleucoblaste, seulement, les structures du noyau ne sont pas tout à fait identiques à celles-là; il présente une teinte violet rouge ou bleuâtre, le cytoplasme est étroit et bleu ciel.

Les mésolymphocytes se caractérisent par un noyau ovale, de structure homogène et à faible chromophilie, en tous cas il présente un réseau chromatinien plus compact que dans les autres mésolymphocytes. Le cytoplasme est large, étalé, irrégulier et d'une teinte bleu ciel pâle, pas tout à fait homogène.

Les grands mononucléaires sont des cellules à noyau ovale, globuleux, volumineux et de structure pachychromatique. Ils sont dans un cytoplasme large très étendu quelquefois avec des petites vacuoles sphériques nettes; parfois homogènes bleu ciel, parfois à spongioplasme périphérique grossier et plus teintés; dans sa chromophilie les cellules sanguines de la grenouille apparaissent comme des cellules jeunes leucoblastiques.

Bien qu'elle ne diffère pas morphologiquement de celle que nous trouvons dans les cellules sanguines de l'homme, la granulation azurophile des cellules mononucléaires présente certaines particularités chez les animaux d'expérience.

Chez le cobaye, le lapin, la souris et la grenouille, elle est généralement d'un volume plus grand que celui que nous avons observé dans les cellules lymphocytaires de l'homme; elle est plus épaisse, plus compacte, presque toujours sphérique, régulière, présentant le halo achromophile et presque toujours elle est colorée en violet-rouge et rarement rouge vif pourpre; elle est plus nette et moins nombreuse dans une même cellule. Dans le cytoplasme on voit par-ci par-là de grosses granulations azurophiles isolées, quelques-unes sur le périplasme, même sur le noyau dans les parties pauvres en chromatine.

Chez le lapin, fréquemment la granulation azurophile se confond sur le périplasme, surtout dans les cellules à corps étroit, microlymphocytaire, et même mésolymphocytaire. Il en est de même chez le cobaye et la grenouille; là aussi la granulation se trouve toujours dans un cytoplasme plus for-

tement teinté en bleu, par rapport aux teintes des mêmes cellules de l'homme.

Dans les cellules monocytaires et les grands mononucléaires de la grenouille, la granulation azurophile ne diffère pas beaucoup par son volume de celle des cellules lymphocytaires; elle est aussi grossière, rarement fine et poussiéreuse, et on peut la compter dans une cellule, il y a une différence avec celle qu'on trouve dans les cellules monocytaires de l'homme; ainsi que chez le cobaye, elle est rouge vif au lieu de rouge-violet.

La granulation azurophile dans les corps de Kurloff ne présente aucune différence morphologique avec celle déjà décrite. S'il est vrai qu'elle montre une coloration identique aux corps de Kurloff, elle est plus compacte, plus petite et a l'apparence d'être constituée d'une matière moins fragile. Elle est située parfois près de la grande vacuole qui contient le corps de Kurloff, d'autres fois à une extrémité opposée du cytoplasme et même quand elle atteint sa dimension la plus grande on voit la différence qui existe entre ces deux corps.

Chez la grenouille on trouve plus souvent la granulation azurophile rouge vif, irrégulière, non sphérique, mais tout de même la plus abondante est la granulation sphérique violet-rouge peu nombreuse, dense, compacte, entourée d'un halo clair dans le cytoplasme, que celui-ci soit homogène ou spongieux teinté en bleu foncé.

Dans les cellules d'autres tissus de ces animaux, qui d'ailleurs, comme les cellules du sang ne présentent pas grande différence morphologique avec celles de l'homme, la granulation azurophile se trouve dans les cellules des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, de la rate, etc. Elle ne présente là non plus aucune différence structurale et morphologique suffisante qui permette de ne pas les considérer histologiquement identiques à celles de l'homme; elle est presque toujours sphérique, compacte, volumineuse, et d'une

teinte rouge-violet ou rouge vif, entourée d'un halo achromophile; moins nombreuses dans le cytoplasme qui est toujours plus teinté en bleu et qui les contient dans sa partie la plus étendue, parsemées, par-ci par-là, isolément et non groupées.

Quant aux cellules du liquide péritonéal du cobaye, nous avons dû les classer malgré quelques petites différences morphologiques et tinctoriales qui paraissent plutôt dépendre du milieu où elles se trouvent, ou peut être de la fonction particulière qu'elles doivent accomplir, en microlymphocytes, mésolymphocytes, monocytes ou grands lymphocytes. Cette classification nous l'avons faite d'après les structures nucléaires et cytoplasmiques en comparaison avec celles des cellules du sang et en observant seulement que dans les liquides séreux, les structures chromatiniennes paraissent être plus différenciées et donnent au noyau l'apparence leptochromatique, soit dans les petites et grandes cellules et même on trouve des noyaux pachychromatiques dans des cytoplasmes larges, amiboïdes et parfois vacuolés. Plus souvent la teinte que présente le noyau ainsi que le cytoplasme diffère un peu de celle des cellules sanguines, le noyau apparaît plus violet bleuâtre ou rougeâtre, le cytoplasme plus gris violacé.

Dans ces cellules la granulation azurophile est nette, grossière, rarement fine et pointue et presque toujours d'une teinte violet-rouge-marron mat; elle siège plus fréquemment dans la partie équatoriale du protoplasme, déjà sur les périvasques dans les microlymphocytes, plus près du noyau dans les cellules mononucléaires, monocytaires ou grands lymphocytes; déjà en suivant l'expansion cytoplasmique dans les cellules à noyau échancré, globuleux, ou réniforme, on peut trouver les granulations une à une entourées du halo clair.

Nous résumant brièvement, nous dirons que nous avons

trouvé la granulation azurophile dans les cellules des organes leucopoiétiques des animaux de laboratoire avec les mêmes caractères morphologiques que dans le sang normal de l'homme et dans le sang normal de ces animaux et qu'elle ne présente apparemment qu'une petite différence de volume ou de consistance, et d'autre part, que chez les animaux la granulation est plus rarement fusiforme, en bâtonnet ou poussiéreuse.

Nous allons passer maintenant à l'étude de la granulation azurophile dans les cellules anormales de l'homme et des animaux qui servent à nos recherches.

La granulation azurophile des cellules anormales du sang et d'autres tissus.

Dans l'étude de la granulation azurophile des cellules anormales, nous allons comprendre les cellules anormales de l'homme et des animaux de laboratoire dont nous avons parlé. Nous comprendrons comme cellules anormales celles qui, normales dans le tissu d'origine, constituent par leur présence dans le sang circulant un tissu sanguin anormal, de même celles qui présentent quelques modifications morphologiques et chromophiles, cellules que nous appelons atypiques, et enfin celles qui, soit d'origine sanguine, soit d'autre origine, présentent certaines altérations histologiques nucléaires ou cytoplasmiques, toutes les cellules, en un mot, qui se séparent du type histologique déjà décrit, en conservant cependant leur caractère génétique et fonctionnel.

• *Lymphoidocytes* (cellule-souche, cellule primitive, macro-lymphocyte, myéloblaste, lymphoblaste ou lymphogonie). Dans ces cellules d'origine ou cellules primitives que nous avons déjà décrites en étudiant la granulation azurophile dans les cellules de la moelle osseuse et qui se présentent dans le sang avec ses caractères histologiques, parfois même

avec un cytoplasme plus large, irrégulier et moins bleu, ou déjà avec un noyau leptolophochromatique ou pachylophochromatique et un cytoplasme normal (forme de vieillissement de Pappenheim, cellules néoplasiques-sarcoïdes de Sternberg, cellules de Rieder) mais toujours avec des nucléoles visibles dans les noyaux, nous avons trouvé la granulation azurophile avec ses caractères communs, c'est-à-dire sphérique, grossière, ou plus petite, violet-marron mat, non abondante, parfois plus abondante vers le périplasme et entourée chacune d'un petit halo acromophile.

Rarement nous avons trouvé dans ces cellules la granulation rouge brillant petite et régulière, chose plus fréquente dans ces cellules normales de la moëlle osseuse ou des ganglions lymphatiques.

Lorsque cette cellule apparaît dans le sang déjà se dessinant dans le sens myélocytaire ou dans le sens lymphocytaire d'après son noyau volumineux à masses chromatiniennes séparées, moins chromophile, de forme ovale, irrégulière ou légèrement réniforme, le cytoplasme déjà large ou étroit et dont le périplasme est moins spongieux ou moins grossier (réduit à une bordure plus basophile et homogène que tout le reste du cytoplasme qui garde une teinte bleu ciel pâle), la granulation azurophile se trouve plus fréquemment d'une teinte rouge vif, elle est moins abondante, de dimension différente et parfois entourée d'un halo clair et occupant la partie plus large du cytoplasme. Ces cellules qui sont généralement volumineuses, 25 à 30 μ peuvent présenter aussi des dimensions plus petites, microlymphocytaires, en conservant une structure plus normale et dans ce cas, dans leur cytoplasme qui est toujours étroit, la granulation azurophile est très difficile à trouver et lorsqu'elle est visible, elle se présente d'une teinte rouge vif ou rouge-violet mat et sphérique, grossière ou petite.

Leucoblastes. — Dans ces cellules des organes leucopoié-

tiques, visibles anormalement dans le sang et que certains auteurs font rentrer dans leur classification, depuis les lymphoïdocytes jusqu'aux promyélocytes, nous comprenons celles que nous avons déjà décrites avec le même caractère dans la moelle osseuse et qui apparaissent anormalement dans le sang, parfois en vrai type monocytaire (monocytes pathologiques). Toutefois on voit une structure plus jeune que celle des monocytes normaux. Les noyaux pachycromatiques ne sont pas très irréguliers, on les trouve parfois ovales ou légèrement réniformes; ils sont situés dans un cytoplasme plus ou moins large, spongieux, grossier, plus teinté en bleu et avec une partie périnucléaire presque acromophile. Parfois on trouve le cytoplasme avec une teinte homogène, d'autres fois il présente une teinte plus violet-grisâtre, caractère qui le différencie des cellules atypiques lymphoïdocytaires vraies et des leucoblastes typiques.

Dans ces cellules, la granulation azurophile se présente sphérique, violet-rouge-marron, assez grossière et parsemée dans le cytoplasme et plus ou moins abondante.

Dans les cellules que nous venons de décrire, Kardos, de l'école de Pappenheim et d'autres auteurs ont décrit à côté de la granulation azurophile une autre granulation plus fine, plus nombreuse et d'une teinte rouge clair ou rose, granulation décrite comme neutrophile non mûre.

Bien que nous ayons pu nous rendre compte, comme nous le démontrerons plus loin, que cette granulation existe à côté de la granulation azurophile dans quelques cellules non mûres, nous ne la comprendrons pourtant pas parmi les cellules que nous appelons leucoblastes. Pour nous, les leucoblastes sont des cellules antérieures à celles qui contiennent ces deux espèces de granulations. Nous répétons que dans la cellule que nous appelons leucoblaste, tout à fait jeune ou un peu plus développée, nous avons trouvé seulement la granulation azurophile typique même lors-

qu'il existait déjà un atome oxiphile dans le cytoplasme (1).

Promyélocytes. — Ce sont précisément les cellules qui commencent à présenter la granulation neutrophile non mûre ou un peu plus mûre à côté de la granulation azurophile vraie. Ces cellules se trouvent dans les organes leucopoiétiques et nous les avons décrites déjà dans la moelle osseuse; mais nous avons trouvé que dans le sang anormal les promyélocytes ne présentent pas les mêmes caractères morphologiques et tinctoriels que dans la moelle osseuse. Dans le sang anormal les noyaux de ces cellules sont presque acromophiles, on ne distingue pas de réseau de chromatine, ils sont ovales et parfois avec un pôle irrégulier et dans un cytoplasme large et très légèrement basophile.

Ici la granulation azurophile se présente grossière, rouge-violet, sphérique, parsemée, abondante et entremêlée avec des granulations plus claires, fines, presque roses. Ce sont les granulations neutrophiles non mûres. Nous avons trouvé, en dehors du sang leucémique, dans certains sujets anormaux, ces mêmes cellules présentant seulement quelques granulations azurophiles identiques à celles déjà décrites et deux ou trois granulations neutrophiles non mûres, toutefois la granulation azurophile est moins nombreuse que dans le promyélocyte du sang leucémique. Les premiers promyélocytes sont caractéristiques du sang leucémique et nous les appelons promyélocytes atypiques, ainsi que la granulation azurophile qu'ils portaient, c'est une granulation presque noirâtre et très grossière qui couvre presque toute la cellule.

On peut trouver dans le sang anormal des cellules leuco-

(1) Une classification morphologique moins rigoureuse permet d'accepter dans les leucoblastes, la granulation neutrophile non mûre à côté de la granulation azurophile. Tout de même, il est plus fréquent de trouver la granulation azurophile seulement, tandis que dans le promyélocyte arrive le contraire. Les promyélocytes dans la moelle osseuse normale présentent un noyau à structure moins indéfinie.

blastiques ou promyélocytaïres de dimensions plus petites microleucoblastes ou micropromyélocytes, mais rarement cette dernière forme. Dans les premières, les cytoplasmes sont étroits, ne présentent pas souvent la granulation azurophile et seulement lorsque les noyaux sont un peu excentriques, dans les autres la granulation azurophile se présente dans sa forme habituelle accompagnée de granulations neutrophiles non mûres.

Cellules de Turk. — Dans ces cellules, bien qu'aucun auteur n'ait trouvé la granulation azurophile, nous l'avons trouvée fréquemment, tant chez l'homme que chez les animaux à sang anormal; c'est une cellule anormale, leucoblaste atypique ou lymphoïdocyte atypique.

Sans discuter le caractère de cette cellule nous pouvons dire qu'après les derniers travaux publiés sur cette question, elle peut être considérée comme un leucoblaste atypique. En tous cas, c'est une cellule qui se présente seulement dans le sang anormal. La granulation azurophile que nous avons observée dans ces cellules est la granulation rouge-violet, mat, sphérique, peu abondante, 3 ou 4, parfois entourée d'un halo clair, halo complètement différent des petites vacuoles qu'on trouve généralement dans les cytoplasmes bleu foncé de ces cellules.

Pour finir, nous dirons que nous avons trouvé des cellules à type leucoblastique (1) de dimensions très grandes avec toute l'apparence des cellules sarcoïdes, dans le sang anormal. Ces cellules présentaient une granulation azurophile rouge vif entourée d'un halo clair, granulation qu'on ne trouve pas souvent dans des cellules du type leucoblastique. Une fois seulement nous l'avons observée; on en retrouvera la reproduction dans nos planches.

(1) Ces cellules d'après leur structure nucléaire et cytoplasmique, doivent avoir une origine lymphatique.

Nous allons étudier maintenant les cellules d'origine sanguine, ou autre, qui se présentent dans un tissu d'apparence normal, avec toutefois quelques caractères anormaux, soit dans les noyaux, soit dans les cytoplasmes ou dans les deux à la fois. Ces caractères anormaux sont la caryolyse, la caryorèse, la plasmolyse, la plasmorèse et d'autres caractères décrits comme signes de dégénérescence de la cellule.

Dans cet état de la cellule lymphocytaire ou monocyttaire, myéloïde ou lymphoïde, nous avons trouvé très rarement la granulation azurophile; elle est presque toujours chétive, rouge brillant, irrégulière et située dans la partie de la cellule la moins dégénérée. Nous avons trouvé souvent dans le sang du cobaye ou dans le sang de lapin des cellules avec un noyau en partie en lyse et sur cette partie une ou deux granulations rouge-violet sphérique assez compactes, donnant l'aspect d'une granulation formée par cette partie de chromatine moins chromophile.

Dans le sang normal de l'homme, plus fréquemment que dans le sang normal des animaux, on trouve aussi des noyaux libres presque nus ou seulement dans un reste minime de cytoplasme presque acromophile qui reste uni au noyau. Dans ces cellules difficiles à différencier on peut trouver aussi, dans le reste du protoplasme, quelques granulations azurophiles petites, rondes, violet-rouge, et plus ou moins compactes. D'autres fois on voit un réseau chromatinien grêle, bien défini et d'où paraît dériver un filet vers le cytoplasme, coloré en rouge-violet et entre ce filet des granulations azurophiles. Toutes ces cellules nous les rangeons dans les cellules non différenciées, anormales, et qui ont été formées à cause d'une mauvaise technique d'étalement du sang ou une mauvaise fixation. Ces formes cellulaires non différenciées ne sont pas les mêmes masses nucléaires déformées, étalées, transparentes qu'on a appelées ombres de Gumprecht et dans lesquelles nous n'avons jamais trouvé la gra-

nulation azurophile. Pourtant, dans des masses de protoplasme isolées, boules de Mayer, nous avons trouvé souvent des granulations azurophiles tout à fait typiques rouge-violet ou vif, petites et presque centriques.

De tout ce que nous venons d'exposer au sujet de la morphologie de la granulation azurophile, nous pouvons conclure que dans toutes ces formes de cellules atypiques ou anormales la granulation azurophile ne présente aucun caractère propre à ces états cellulaires; elle peut être de forme sphérique ou autre, grosse, fine, dense, ou transparente, irrégulière, parsemée dans le cytoplasme, rouge-violet mat, rouge vif ou presque noirâtre, toutefois nous devons ajouter que la granulation azurophile présente parfois une forme tout à fait atypique et c'est la forme dans les promycocytes de la leucémie mycloïde.

La granulation azurophile dans des cellules des tissus fœtaux.

Dans le sang des vaisseaux de la placenta, du cordon ombilical et des différents organes du fœtus du cobaye, un ou deux jours avant la naissance, nous avons étudié la morphologie de la granulation azurophile. Dans le tissu splénique, dans le tissu médullaire, dans le sang du cœur, du placenta, du rein, etc., la granulation azurophile ne présente aucune modification dans son aspect morphologique. Dans les cellules lympho-myéloïdes des tissus spléniques où elle peut se trouver facilement, elle est presque toujours teintée en rouge brillant, sphérique, régulière et répartie toujours irrégulièrement dans le cytoplasme. Cette forme de granulation se trouve dans les cellules lymphocytaires aussi bien que dans les cellules monocytaires, soit dans un cytoplasme teinté en bleu foncé ou teinté en bleu plus clair; dans les

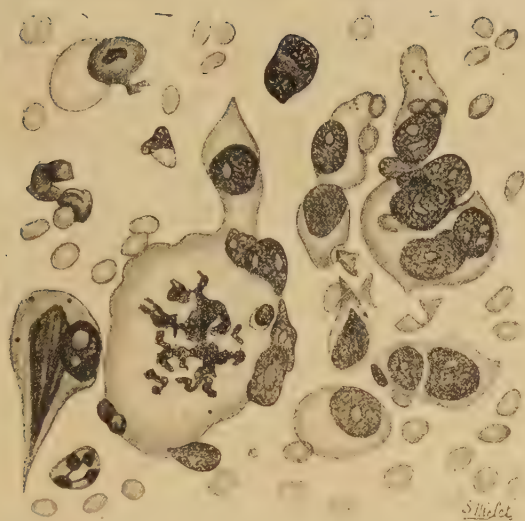


Fig. 9. — Epithéliome (Frottis. Gross. 670). Quelques cellules épithéliales à granulations azurophiles.

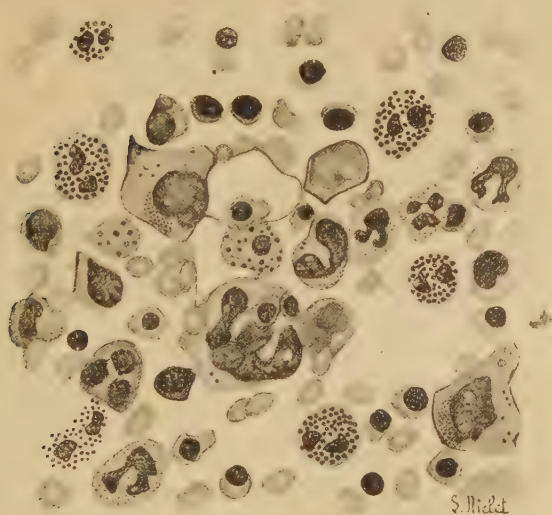


Fig. 10. — Moelle osseuse du cobaye (Empreinte. Gross. 670) Megacaryocyte à granulations azurophiles; cellules leucoblastiques et promyélocytaires à granulations azurophiles et amphi-oxiphiles non mûres, etc.

microlymphocytes, il est rare d'en trouver. Dans des cellules d'origine hémoglobinaire, nous ne l'avons pas trouvée.

Elle présente les mêmes caractères dans toutes les autres cellules des différents tissus du fœtus et même elle est aussi parfois volumineuse, aussi épaisse et aussi rouge-violet dans les cellules du sang circulant que dans le sang de l'animal adulte, plus grande toujours que la granulation azurophile dans les cellules correspondantes du sang humain.

La granulation azurophile après coloration vitale.

En préparant du sang normal et anormal d'après la technique décrite au chapitre précédent, nous avons pu constater des granulations, dans les cellules mononucléaires, teintée en bleu, mais avec une répartition dans le cytoplasme qui ne nous semble pas identique à celle qu'on trouve, dans une préparation de sang fixée, de la granulation azurophile. Cette granulation, plasmosomes, décrite par Ferrata le premier et constatée par plusieurs autres auteurs ne nous semble pas identique à la granulation azurophile.

Après une coloration vitale par le bleu brillant de crésyl, il est facile de trouver avec quelque attention ce corpuscule cytoplasmique entouré d'une vacuole claire, ce corpuscule *ainsi coloré* présente une dimension plus grossière que celle de la granulation azurophile; il paraît être plus compacte, il est toujours sphérique, et de dimensions à peu près égales, disposées en groupes de 4, 5 ou 8 au milieu du cytoplasme, parfois tout autour du noyau et avec une coloration bleu clair, transparente, parfois opaque. L'image de la cellule mononucléaire avec les granulations plasmosomiques n'est pas la même que celle qui se présente avec la granulation azurophile. La conception à laquelle nous sommes arrivé au sujet de cette granulation, ne nous a pas laissé la conviction que ce

sont les mêmes granulations azurophiles, tant par la forme et les dimensions que par la topographie.

Dans les cellules mononucléaires de grandes dimensions les granulations, au lieu de se présenter plus fines, deviennent encore plus grossières et plus intensément colorées. Elles sont groupées par groupes plus nombreux que dans les cellules mononucléaires plus petites.

La façon la plus sûre d'identifier la granulation plasmosomique de Ferrata devait être la fixation de ces mêmes préparations et leur coloration par la méthode panoptique de Pappenheim ou de Tribondeau, telle que l'avait exécutée Negreires Rinaldi. Nous avons procédé de la même façon et nous n'avons pas obtenu un résultat assez décisif pour nous laisser la conviction qu'il s'agit, d'après la coloration vitale, de la granulation azurophile. Toutefois, les résultats de Negreires Rinaldi paraissent être assez concluants et d'après les nôtres nous ne concluons pas d'une façon définitive pour l'instant. D'ailleurs, des constatations d'un autre ordre, pourraient définitivement trancher cette question lorsqu'il s'agirait de connaître la nature et le rôle physiologique de la granulation azurophile et des granulations plasmosomiques.

La granulation azurophile étudiée à l'ultra-microscope.

En suivant la technique déjà décrite pour l'emploi du microscope à fond noir, nos recherches sur la granulation azurophile n'ont abouti qu'à un résultat douteux, comme par coloration vitale. Mais cette fois nous avons eu plus de confiance dans notre façon de conduire nos recherches.

En observant une préparation de sang de cette façon, nous pouvons constater des cellules mononucléaires qui montrent un noyau grisâtre, non brillant et un cytoplasme moins mat, c'est-à-dire avec des parties plus ou moins brillantes

ou transparentes. Ces cellules se présentent généralement avec une forme presque sphérique ou avec un cytoplasme un peu large, irrégulier ou étendu dans un sens, en laissant les noyaux excentriques. S'il s'agit d'une préparation de sang normal, les mononucléaires présentent presque toujours la forme sphérique et un cytoplasme étroit ou pas très large; s'il s'agit de préparation de liquide purulent ou de liquide séreux, le cytoplasme de ces cellules est alors plus large, plus étendu ou amiboïdiforme. Dans quelques-unes de ces cellules nous avons pu constater au sein du cytoplasme, de toutes petites granulations irrégulières au nombre de 1 à 5 situées en différentes parties du cytoplasme, vers sa périphérie et irrégulièrement; non brillantes ni scintillantes mais suffisamment nettes pour être bien aperçues dans le cytoplasme homogène sombre ou grisâtre. Parfois nous avons pu observer des granulations dans quelques noyaux des cellules mononucléaires, sans topographie fixe, mais toujours en quantité moindre que dans le cytoplasme. Cette granulation n'est nullement identique à d'autres granulations qu'on peut constater dans ces cellules ou dans les cellules polynucléaires et qui sont des grains colloïdes superposés à la cellule ou des granulations vraies des polynucléaires, quelquefois résultant d'un vrai état vital du cytoplasme, celles-ci sont plus brillantes, plus grandes, et de forme sphérique que n'ont pas toujours les précédentes.

Lorsque la cellule, après quelque temps de séjour entre la lame et lamelle commence à présenter des signes de mort, toutes ces granulations deviennent alors plus brillantes et plus abondantes, mais celles que nous avons décrites sont plus rarement visibles.

Bosc qui avait parlé des inclusions leucocytaires dans le sang et le liquide articulaire des rhumatisants et que nous tenons pour des granulations azurophiles, disait avoir constaté par l'ultra-microscope ces inclusions : corpuscules bril-

lants très mobiles, scintillants; mais à part cela, différents des nôtres.

En tous cas en voulant nous assurer si après séchage et coloration ces granulations étaient vraiment les granulations azurophiles, nous arrivons aux mêmes conclusions qu'avec les plasmosomes de Ferrata. Notre granulation ultra-microscopique qui, morphologiquement, paraît plus semblable à la granulation azurophile que les plasmosomes, dans les cellules mononucléaires après fixation et coloration, n'était nullement cette granulation, ou au moins notre technique de contrôle ne nous permettait pas de l'affirmer.

Nous pouvons conclure d'après ces observations que l'étude morphologique de la granulation azurophile, sans fixation ni coloration ne paraît pas jusqu'ici définitivement possible et que toutes conclusions qu'on puisse donner à ce sujet méritent d'être revisées. Il serait très utile dans cette étude de pouvoir établir définitivement l'identité de l'une et l'autre granulations cytoplasmiques pour la connaissance de leur constitution propre.

La granulation dans des préparations humides.

L'étude morphologique de la granulation azurophile dans les cellules, qui ont été conservées vivantes hors de l'organisme pendant quelque temps, nous a semblé intéressante et nous avons pensé que peut-être quelques modifications pouvaient se présenter dans la forme et la structure de la granulation, puisque la cellule, *in vitro*, continue à évoluer et à présenter quelques changements structuraux ou de forme dans son noyau et dans son cytoplasme. C'est ainsi que dans des examens ainsi conduits on peut voir ces cellules déjà fixées et colorées au moment où elles présentaient des mouvements amiboïdiformes, le cytoplasme émettant des expansions pseudopodiques, le noyau se modifiant,

se déplaçant, indices possibles de quelque activité cellulaire, de sa dégénérescence ou de sa mort.

Dans ces cellules mononucléaires parvenues déjà à ce degré d'évolution, nous avons observé la granulation azurophile, mais aucune différence morphologique, ni structurale, ni chromophile n'a pu être constatée par nous de celles que nous avons décrites dans des préparations desséchées. Si on peut voir dans des préparations humides que la granulation est presque toujours située vers l'expansion cytoplasmique qui paraît indiquer la direction du mouvement cellulaire, cette constatation peut se faire presque toujours dans des préparations fixées. Les réactions colorantes que présente la granulation d'autre part, sont les mêmes.

L'étude microscopique que nous avons faite de la granulation azurophile est suffisante, nous semble-t-il, pour établir définitivement les caractères morphologiques de cette granulation. Nous l'avons étudiée dans tous les différents types de cellules de différents tissus normaux et anormaux, nous l'avons étudiée chez l'homme et chez différents animaux de laboratoire.

A vrai dire, quelques hématologistes, d'une indiscutable valeur, tels que Schleip, Klein, Turk, Dixon, Naegeli, etc... ont étudié morphologiquement dans les cellules du sang circulant normal et anormal, de la moelle osseuse et ont compris quelques granulations azurophiles comme des granulations neutrophiles; Buschke et Hirschfeld ont signalé la granulation azurophile dans les cellules néoplasiques, mais sans les indiquer comme telles; Rosin et Biebergel, Parodi, etc..., dans des cellules des ganglions lymphatiques, Ferrata dans différentes cellules de la moelle, de la rate, du sang, des ganglions, les identifient aux plasmosomes. Pappenheim dans des cellules anormales du sang, de la moelle, etc... Benjamin dans le sang de l'enfant, Negreires Rinaldi dans des mégaracyocytes et enfin d'autres auteurs dans ces mêmes cellules en la considérant déjà comme granulation

azurophile facultative ou granulation azurophile spécifique. Mais aucun de ces auteurs n'a fait une étude morphologique complète et comparative de cette granulation dans toutes ces cellules des différents tissus, de l'homme et des animaux, normales ou anormales, de façon à pouvoir donner une conclusion définitive comme nous pouvons le faire en disant que la granulation azurophile présente toujours les mêmes caractères morphologiques avec des modifications banales et légères qui ne méritent pas d'être retenues, quelle que soit la variété de cellules mononucléaires dans laquelle on la rencontre.

Ainsi nous pouvons établir définitivement, que la granulation azurophile présente les caractères morphologiques suivants : 1° elle est sphérique, pointue ou en bâtonnet, irrégulière ou poussiéreuse; 2° compacte, massive, grossière ou mince, grêle, peu consistante; 3° de couleur violet-rouge, rouge vif ou violet-bleuâtre; 4° située irrégulièrement dans le cytoplasme, dans sa partie la plus large, dans le périplasme ou dans les noyaux, groupés par deux ou trois, parsemée, une ou deux, entourées d'un halo clair; 5° entourée d'un cytoplasme teinté en bleu ciel ou bleu outre-mer, diffus ou spongieux ou d'une teinte légèrement violet grisâtre, avec ou sans noyaux en partie moins teintée en violet-rouge entourée ou non d'un halo clair au centre ou dans la périphérie; 6° accompagnée parfois d'autres granulations neutrophiles.

D'autre part nous pouvons dire qu'elle se présente : 1° dans n'importe quelle espèce de cellules mononucléaires des différents tissus de l'homme et des animaux de laboratoire, tels que cobaye, lapin, souris et grenouille; 2° à n'importe quelle période d'évolution de ces cellules, ou à n'importe quel âge; 3° dans n'importe quel état anormal du noyau ou du cytoplasme et finalement dans toutes ces cellules il se montre d'une dimension d'un 0,2 de μ jusqu'à 1,50 μ en quantité variant de 1 à 30 ou 50 dans la même cellule. Ajoutons

encore que la granulation sphérique de dimension moyenne, compacte, violet-rouge-marron, est la plus fréquemment visible dans les cellules jeunes, soit de la moelle osseuse ou des autres organes, dans les cellules de Turk, dans les microlymphocytes, dans les cellules des cobayes, du lapin, de la souris et de la grenouille, lymphoïdes ou myéloïdes.

La granulation violet-rouge-marron plus fine est plus fréquente dans les monocytes de sang normal.

La granulation rouge brillant est presque toujours visible dans les mésolymphocytes et aussi presque toujours irrégulière, sphérique ou en bâtonnet, poussiéreuse et abondante. Cette même granulation se trouve souvent aussi plus rouge vif dans les cellules lymphoïdes, microlymphoïdocytes; dans quelques cellules anormales avec des protoplasmes très faiblement teintés en bleu et entourée d'un halo clair ainsi que dans les monocytes de la seconde forme du cobaye.

En ce qui concerne la granulation grossière violet-bleuâtre régulière, sphérique et abondante, nous l'avons trouvée seulement dans les cellules promyélocytaires du sang leucémique où elle est toujours accompagnée de granulations neutrophiles non mûres, à cause de sa variété nous la considérons comme granulation azurophile atypique.

Sa différenciation morphologique d'avec les autres granulations leucocytaires, c'est-à-dire la granulation neutrophile, oxyphile, basophile, amphi-oxyphile, les corps de Kurloff, est la suivante :

Granulation neutrophile de l'homme. — Les différences morphologiques de la granulation neutrophile sont très apparentes. Cette granulation est presque toujours régulière, de mêmes dimensions, presque sphérique, elle remplit tout le cytoplasme de la cellule qui la contient; jamais elle n'est entourée d'un halo clair, les cytoplasmes qui la contiennent ne sont jamais teintés en bleu, elle est colorée en rouge-violet sale, grisâtre, elle se trouve toujours dans des cellules

à noyau divisé (ou un seul noyau dans les organes leucopoïétiques). Elle est fine, pointue et de coloration rose, lorsqu'elle n'est pas mûre.

Granulation oxyphile. — Celle-ci est toujours sphérique, réfringente, d'égales dimensions dans la même cellule et plus grande ordinairement que la granulation azurophile; elle remplit tout le cytoplasme de la cellule qui la contient; elle est incomptable et de coloration rouge vif, brillante; elle se trouve dans les cellules polynucléaires et dans des cellules mononucléaires de la moelle osseuse lorsqu'elle est jeune.

Granulation basophile. — Celle-ci est régulière, sphérique, compacte, petite, irrégulièrement répartie dans le cytoplasme, elle n'est pas nombreuse; elle se trouve dans un cytoplasme presque achromophile, vacuolé, dans les cellules polynucléaires aussi et avec une teinte violet-bleuâtre ou rougeâtre foncé.

Granulation amphi-oxiphile. — Celle-ci est généralement irrégulière, en forme de petits bâtonnets, abondante, incomptable et couvre tout le cytoplasme, plus grande que la granulation neutrophile, brillante, de couleur violacée ou vermillon; se trouve dans les cellules polynucléaires du lapin et du cobaye. Elle est plus fine et plus orangée dans les cellules jeunes.

Corps de Kurloff. — Ils sont toujours plus grands que la granulation azurophile, toujours sphériques, ou ovalaires, toujours dans une vacuole. On les trouve dans les cellules mononucléaires à cytoplasme teinté en bleu; ils sont compacts, parfois plus transparents et granuleux, généralement il y en a 1 ou 2 dans la cellule.

Pour finir cette différenciation, nous ajouterons que la granulation neutrophile ne se trouve jamais dans les cellules de la grenouille et que dans les cellules de la souris elle est presque invisible. (Dans le tableau suivant nous résumons toutes ces différences morphologiques).

D'autres différences morphologiques entre la granulation azurophile et la granulation neutrophile non mûre sont à retenir, parce que la différenciation de la granulation azurophile dans les cellules monocytaires, dans les cellules jeunes de la moelle osseuse et du sang leucémique ainsi que du sang de l'enfant nouveau-né a été confondue et a donné lieu à des discussions nombreuses : la granulation neutrophile non mûre se présente toujours plus régulièrement dans le cytoplasme des cellules jeunes ; soit dans la zone périnucléaire, soit dans la zone périplasmique ; d'autres fois elle couvre toute une partie du cytoplasme ce qui n'arrive jamais avec la granulation azurophile. Jamais elle n'est entourée d'un halo clair et jamais elle ne se présente avec des variations de dimension. Comme nous l'avons dit, sa coloration est plus rose ou moins rouge-violacé que celle de la granulation azurophile et lorsqu'elle est mûre, la couleur violacée est sale, indéfinie.

Dans les myélocytes la granulation neutrophile peut se trouver à différents âges et dans ces cellules la granulation azurophile n'est pas visible.

La granulation éosinophile non mûre se présente parfois avec une teinte bleuâtre, claire, ou violacée ce qui explique l'erreur commise de la prendre pour une granulation basophile de Mastzellen. Dans ces cellules mononucléaires jeunes où se trouve la granulation oxyphile non mûre, la granulation azurophile n'est jamais visible. D'autre part cette granulation oxyphile non mûre est toujours régulière, sphérique et de dimensions égales.

TABLEAU

GRANULATION	AZUROPHILE	NEUTROPHILE	NEUTROPHILE NON MÛRE	MONO-OXYPHILE
Variété cellulaire.	Cellules mononucléaires des différents tissus.	Polynucléaires du sang et organes hématopoïétiques.	Mononucléaires des organes hématopoïétiques.	Polynucléaires du sang et des organes hématopoïétiques.
Topographie.	Parsemés ou groupes par 2 ou 3 dans le cytoplasme.	Occupent la totalité du cytoplasme.	Occupent régulièrement une partie du cytoplasme.	Occupant la totalité du cytoplasme.
Forme.	Sphérique ou rarement en bâtonnets ou pointue avec halo ou non.	Ronde ou pointue. (Uniforme).	Ronde ou pointue (uniforme).	Sphérique (uniforme).
Taille.	De 0,2 à 1 μ 5 variable.	0,20 μ environ, peu variable.	0,10 à 0,20 μ peu variable.	Plus grosse que l'azurophile, invariable.
Nombre.	De 1 à 50 environ.	Extrêmement nombreuses.	Moins nombreuse que la mûre.	Nombreuse.
Couleur.	Violet-rouge, violet bleuâtre, rouge vif.	Rouge violacé, sale, grisâtre.	Rose.	Rouge brique, rouge brillant.
Structure apparente.	Fine, grêle, grossière ou poussiéreuse.	Fine ou grossière (triacide ou panoptique).	Fine, ténue.	Grossière, réfringente.
Rapport avec le noyau.	Noyau unique.	Divisé ou multiple.	N. unique irrégulier.	Divisé ou multiple.
Rapport avec le cytoplasme.	Basophile ou légèrement oxyphile.	Oxyphile.	Oxyphile ou basophile, partiellement.	Oxyphile.
Espèce animale.	Homme, cobaye, lapin, souris, grenouille.	Homme.	Homme.	Homme, cobaye, lapin, souris, grenouille.

ONO-OXYPHILE NON MÛRE	MONOBASOPHILE	AMPHO-OXYPHILE	AMPHO-OXYPHILE NON MÛRE	CORPS DE KURLOFF	GRANULATION NEUTROPHILE DE LA SOURIS
Mononucléaires des organes hématopoïétiques.	Polynucléaires ou mononucléaires du sang: anormal.	Polynucléaires du sang et organes hématopoïétiques.	Mononucléaires des organes hématopoïétiques.	Mononucléaires du sang et organes hématopoïétiques.	Polynucléaires du sang.
Occupent une partie du cytoplasme.	Irrégulièrement réparties.	Occupent la totalité du cytoplasme.	Régulièrement une partie du cytoplasme périnucléaire.	Une partie du cytoplasme non fixe.	La totalité du cytoplasme.
Sphérique uniforme.	Sphérique.	Ronde, pointue (à peu près uniforme).	Ronde, fine (uniforme).	Sphérique ou ovale.	Pointue ou ronde.
Très grosse que la mûre variable.	Entre la taille des azurophiles, variable.	A peu près égal à celle de neutrophile, peu variable.	Plus petite que la neutrophile.	de 3 à 7 μ parfois plus.	La plus petite peu variable.
Très extrêmement nombreuse.	Peu nombreuse.	Extrêmement nombreuse.	Nombreuse.	1 à 2 ou 3.	Extrêmement nombreuses.
Bleuâtre ou violacé.	Violet-bleuâtre sepia.	Rouge violacé, vermillon.	Vermillon.	Rouge-violet.	Rouge violacé.
Grossière, volumineuse ou peu grossière.	Grossière.	Fine.	Fine, ténue.	Volumineuse, grossière, grumeuse.	Extrêmement fine, ou fine par le panchrome.
Unique ou irrégulier.	Divisé, ou irrégulier.	Divisé ou multiple.	Unique ou irrégulier.	Unique ou irrégulier.	Divisé ou multiple.
Basophile ou oxyphile.	Acromophile vacuolé.	Oxyphile.	Oxyphile ou basophile.	Basophile.	Oxyphile.
Idem.	Idem.	Cobaye, lapin.	Cobaye, lapin.	Cobaye.	Souris blanche.

CHAPITRE IV

Etude histo-chimique.

Dans ce chapitre de notre travail nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus dans l'étude micro-chimique de la granulation azurophile et son analyse chromatique.

Cette étude est loin d'être complète et aussi parfaite que si elle avait été faite par un chimiste. D'autre part, la micro-chimie de la cellule sanguine (comme du reste de n'importe quelle autre cellule) est encore presque à son début, ce qui explique le peu de méthodes techniques et de matériaux que nous avons pu avoir entre nos mains pour poursuivre cette étude.

Si la micro-chimie de la cellule sanguine est encore presque inconnue, celle de la granulation azurophile l'est complètement. Les idées qui ont été émises sur la constitution de la granulation azurophile sont presque hypothétiques et seul Pappenheim a donné quelques indications à ce sujet. Nous n'essayerons pas de conclure, notre étude faite, sur la nature chimique de la granulation azurophile, ce sera l'objet d'un chapitre spécial, ici nous nous proposons de montrer les résultats obtenus sur sa morphologie après l'action sur elle de certains agents chimiques et colorants en comparant ces réactions chimiques et tinctoriales avec celles qu'on obtient sur les autres granulations.

Si dans le chapitre précédent nous avons parlé de la colora-

tion que présente la granulation azurophile ainsi que les autres granulations cellulaires, après action de certains mélanges colorants (tels que le May-Grünwald, Papanicolaou, Bi-éosinate de Tribondeau et le Giemsa, qui contiennent l'éosinate d'azur du bleu de méthylène) sans parler de ses affinités colorantes ou de ses réactions vis-à-vis de cette substance colorante, c'est que nous pensions plus opportun de traiter ici ces questions de micro-chimie.

Le peu qu'on a déjà constaté montre « que les complexes chimiques de la cellule sont immenses, ses variations ininterrompues et les techniques pour mettre en évidence toutes ces complexes fixes ou variables, comme nous l'avons dit, presque insuffisantes ».

On sait que les substances colorantes et spécialement celles qu'on emploie dans les colorations électives, peuvent parfois être considérées jusqu'à un certain point comme des réactifs chimiques qui mettent en évidence certaines parties du tissu, d'où leur utilisation dans les analyses micro-chimiques.

Sans entrer dans la discussion des différentes théories de la coloration, théories qui doivent d'ailleurs être confirmées, nous acceptons en principe, que la coloration est « un ensemble de phénomènes physico-chimiques très complexes, dans lequel la chimie paraît avoir le plus grand rôle ». Une question primordiale pour le micro-chimiste est d'abord de bien connaître les propriétés physico-chimiques des tissus et des réactifs qui servent à agir sur eux, cette connaissance est loin d'être précise dans le cas qui nous occupe. Toutefois, nous allons accepter *théoriquement*, que dans les tissus cellulaires se trouvent des parties essentielles ou des substratums qui se colorent les uns directement, les autres par action indirecte, après avoir été traitées par une autre substance (mordant) qui les prépare à recevoir l'imprégnation de la seconde (colorant).

Parmi les substratums de la première espèce les uns sont basophiles, les autres oxyphiles, d'autres neutrophiles, d'au-

tres, nous le verrons, mono-azurophiles (?). Bien que les substratums cellulaires se colorent, en général, par les colorants basiques ou acides, cela ne prouve pas qu'ils soient basophiles ou oxyphiles, parce que beaucoup d'entre eux, traités isolément par un seul réactif colorant, se colorent, tant par le colorant basique que par le colorant acide (Ehrlich, Mayer, Fleming, Herdeus, Giemsa, Michaelis, Pappenheim, etc.).

En acceptant la théorie chimique de la coloration, nous devons convenir que dans ce phénomène de coloration se produit un sel par combinaison du colorant avec les corps colorés, la molécule albuminoïde étant formée de groupements acides amidocarboniques et de groupements amidébasiques, donc basophiles ou oxyphiles, d'où des molécules amphophiles.

Dans un mélange colorant composé de colorants basiques et acides dans des proportions déterminées, il doit se produire, électivement, une dissociation grâce à laquelle les substratums basophiles s'emparent de la base carbinol du colorant basique, en se combinant avec l'acide libre du colorant acide dans le groupement amidébasique du substratum oxyphile.

Dans les cellules sanguines nous pouvons distinguer comme substratum basophile : les noyaux et les cytoplasmes des cellules mononucléaires (lymphocytes, monocytes, lymphoïdocytes de la série lymphatique et de la série myéloïde non mûre); comme oxyphiles : le cytoplasme des cellules neutrophiles (polynucléaires, métamyélocytes et myélocytes). En réalité ils sont amphi-basophiles, et amphi-oxyphiles (Pappenheim).

Dans la méthode de coloration Romanowsky, que nous avons utilisée, c'est-à-dire mélanges de Giemsa, Panchrome de Pappenheim, Bi-éosinate de Tribondeau; on trouve en présence un colorant basique (bleu de méthylène), un acide (éosine), un autre basique qui paraît contenir certains éléments

acides, d'où son caractère amphotaire (l'azur de méthylène produit par la décomposition du bleu de méthylène) donc deux colorants neutres.

Ainsi dans le colorant de Giemsa, on trouve l'éosinate de bleu de méthylène et l'éosinate d'azur de méthylène.

Dans le Panchrome de Pappenheim se trouvent les mêmes combinaisons et encore le bleu de toluidine qui au moment de se dissocier colore plus intensément les corps acido-philés et le violet de méthylène dérivé du bleu de méthylène qui se produit en même temps que l'azur de méthylène après l'action des alcalis.

Dans le bi-éosinate de Tribondeau nous avons aussi deux colorants neutres, l'éosinate de bleu ordinaire et l'éosinate de bleu Borrel, c'est-à-dire un éosinate de bleu de méthylène et un éosinate de bleu de méthylène transformé par l'action de l'oxyde d'argent, qui contiendra du violet de méthylène et du bleu de méthylène non transformé et qui en vieillissant abandonne un précipité d'azur de méthylène.

De cette façon nous avons ici un éosinate de bleu de méthylène neutre qui colore, d'après Tribondeau, le chromatine des parasites et un bleu basique plus pur. (L'éosinate de bleu Borrel colorera la chromatine des parasites et la granulation leucocytaire avec un bleu protoplasmique très faible).

Dans la solution de May-Grünwald nous avons un mélange neutre simplement d'éosinate de bleu de méthylène qui ne devrait pas être transformé en azur. Cet éosinate de bleu de méthylène pur, aura les mêmes propriétés que l'éosinate de bleu de méthylène de Tribondeau.

Nous allons voir maintenant ce qui se passe en faisant agir ces mélanges colorants sur les cellules sanguines normales ou anormales du sang circulant, de la moelle osseuse et d'autres tissus.

Si dans un frottis du sang normal sec, on fixe les cellules par l'alcool éthylique ou méthylique ou par l'alcool-éther

pendant 15 ou 20 minutes et qu'après on fasse agir sur les frottis une solution du colorant de Giemsa dans les proportions que nous avons données dans notre technique, nous aurons : la chromatine nucléaire (qui est amphobasophile) colorée d'une teinte violet-rougeâtre, ce qui prouve qu'elle se colore par le bleu de méthylène et l'éosinate d'azur : ce sera une azurophile facultative; le cytoplasme des lymphocytes, monocytes (qui sont amphobasophiles aussi) se colorera exclusivement en bleu ciel; les granulations des Mastzellen en bleu outremer ou bleu foncé uniquement (donc monobasophilés ou oxyphobes sur protoplasme achromophile); les granulations des polynucléaires éosinophiles dans une couleur rouge brique ou brillant (donc mono-oxyphiles); les granulations des cellules autres polynucléaires, en rose violacé sale (done neutrophiles dans un protoplasme rose, oxyphile). Les granulations de quelques cellules mononucléaires apparaissent colorées en rouge vif pourpre ou violet-rougeâtre (ce qui montre une métachromatie neutrophile indirecte, monoazurophilie).

Les plaquettes sanguines se colorent en viole-rouge (basophilie ou azurophile facultative) avec une granulation en violet-rouge (azurophilie spéciale).

Dans un frottis du sang leucémique (leucémie myéloïde chronique) nous aurons les noyaux des cellules polynucléaires et des cellules mononucléaires violet-rouge (amphobasophilie ou azurophilie facultative). Le cytoplasme dans les premières est légèrement rosé, à granulations peu visibles (donc oxyphilie). Le grand lymphoïdocyte, avec noyau rouge-violet (ampho-basophilie ou azurophilie facultative), le cytoplasme bleu ciel ou bleu outremer (monobasophilie) et quelques granulations violet-rouge ou rouge vif (azurophilie spécifique ou métachromatie neutrophile); les cellules leucoblastiques avec les noyaux colorés de la même façon, aussi les cytoplasmes, quelques granulations violet-rouge ou rouge vif (qui

montrent l'azurophilie spécifique ou métachromatie neutrophile). Dans les promyélocytes le noyau, légèrement teinté de violet-rougeâtre (amphobasophilie), le cytoplasme légèrement teinté en bleu (monobasophilie), des granulations violet-rouge, marron mat ou presque bleuâtres (azurophilie spécifique) et d'autres granulations presque invisibles roseâtres (donc oxyphilie ou neutrophilie) (1). Dans les cellules jeunes éosinophiles, les granulations sont bleu ou presque acromophiles (donc monobasophilie), dans les Mastzellen, granulations violet-rougeâtre ou bleuâtres (donc monobasophilie), dans un cytoplasme achromophile et avec un noyau violet-rougeâtre (amphobasophilie).

Si nous faisons agir maintenant la solution May-Grünwald et ensuite la solution de Panchrome de Pappenheim d'après la technique décrite, nous aurons les noyaux violet-rougeâtre (soit amphobasophilie ou azurophilie facultative), le cytoplasme des cellules mononucléaires normales bleu ciel (basophilie), les granulations dans ces cellules rouge vif ou violet-rougeâtre (soit azurophilie spécifique ou métachromatie neutrophile); le cytoplasme des cellules polynucléaires avec ses granulations rougeâtres, violaces sales, couleur indéfinie (neutrophilie), les granulations des Mastzellen sont colorées en violet-bleuâtre presque sépia (monobasophilie), les granulations des cellules éosinophiles en rouge brique légèrement brunâtres (mono-oxyphilie ou acidophilie). Les noyaux des lymphoïdocytes et des leucoblastes se colorent en violet-rouge (amphobasophilie ou azurophilie facultative), le cytoplasme en bleu ciel ou en bleu outremer (basophilie); les granulations qu'on peut trouver dans ces cellules en rouge vif ou violet-rougeâtre marron (métachromatie neutrophile, soit azurophilie spécifique), à côté de cette granulation on

(1) La granulation neutrophile non mûre n'est pas visible nettement avec le mélange colorant de Giemsa.

peut trouver dans les leucoblastes une granulation fine, rose (c'est la neutrophilie non mûre); dans les promyélocytes, noyau en violet-rougeâtre très faible (amphobasophilie), le cytoplasme bleu ciel ou gris violacé (basophilie avec une partie d'oxyphilie), les granulations se présentent quelques-unes colorées violet-bleuâtre (azurophilie spécifique atypique); d'autres rouge-violacé ou rouge vif (neutrophilie mûre ou neutrophilie moins mûre); dans les myélocytes et métamyélocytes, la granulation se colore en rouge violacé sale (neutrophilie plus mûre); le cytoplasme de ces cellules apparaît rosâtre (oxyphilie). La cellule éosinophile jeune présente la granulation rouge-violacé brunâtre (oxyphilie), les granulations des Mastzellen sont aussi brunâtres, plutôt bleuâtres (monobasophilie).

Si nous passons aux cellules sanguines du cobaye et du lapin nous trouvons après coloration panoptique de Pappenheim, les noyaux des cellules mononucléaires et polynucléaires violet-rouge presque bleuâtres (azurophilie facultative ou amphobasophilie), le cytoplasme des cellules mononucléaires bleu ciel ou bleu outremer (basophilie); les granulations de ces cellules on les trouve violet-rougeâtre, marron, ou rouge vif (métachromatie neutrophile ou monoazurophilie). Les granulations des cellules éosinophiles sont rouge vif (mono-oxyphilie ou acidophilie); les granulations des Mastzellen en violet foncé presque sépia (monobasophilie); dans les cellules polynucléaires autres que les éosinophiles et basophiles on trouve une granulation rouge presque vermillon (amphophilie ou une ampho-oxyphilie) les corps de Kurloff apparaissent rouge brillant ou violacé (neutrophilie métachromatique ou azurophilie spéciale).

Dans les cellules jeunes de la moelle osseuse on trouve la granulation de quelques cellules mononucléaires violet-rougeâtre, mat, ou rouge vif (azurophilie spéciale, métachromatie neutrophile), d'autres granulations de quelques-

unes de ces cellules leucoblastiques où se trouve la première, sont colorées en rouge vermillon tendre (ampho-oxyphilie ou oxyphilie non mûre).

Si nous faisons agir maintenant la solution bi-éosinate de Tribondeau, nous aurons les mêmes résultats chromatiques, avec la seule différence que toutes ces teintes sont plus pures, plus nettes.

Les cellules sanguines de la grenouille se colorent par le May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim ou par le Tribondeau, ainsi : le noyau des cellules mononucléaires en rouge légèrement violacé ou violacé nettement (azurophilie facultative ou amphobasophilie), le cytoplasme en bleu ciel très pur ou en bleu outre mer (basophilie) : quelques granulations dans ces cellules se colorent en violet-rouge foncé ou marron (métachromatie neutrophile ou monoazurophilie) ; les cellules polynucléaires présentent seulement une granulation rouge brique ou brillant (mono-oxyphilie) ou une granulation violet presque sépia (monobasophilie) la granulation neutrophile ne se trouve dans aucune cellule.

Nous devons ajouter, que dans le sang de la souris blanche les cellules polynucléaires ne présentent pas une granulation neutrophile telle que nous l'avons vue chez l'homme, non plus une granulation ampho-oxyphile ; mais les autres granulations sont représentées avec la chromophilie déjà décrite.

Faisons agir maintenant sur des frottis de sang desséché le mélange de May-Grünwald (éosinate de bleu de méthylène non transformé en azur) dissous dans l'alcool méthylique et après avoir attendu trois minutes nous ajoutons la même quantité d'eau de façon à mettre le colorant neutre en liberté. Le résultat que nous avons obtenu est le suivant : les noyaux des cellules mononucléaires et polynucléaires teintés en gris-violacé presque violet-rougeâtre (basophilie ou amphobasophilie) ; le cytoplasme des cellules mononucléaires bleu légè-

rement grisâtre (basophilie); les granulations des cellules polynucléaires rouge clair presque rose (neutrophilie pure), rouge brillant intense (mono-oxyphilie pure), et violet-bleuâtre (monobasophilie); les granulations des cellules mononucléaires invisibles.

Nous allons exposer maintenant les résultats que certains auteurs, ainsi que nous, ont obtenu en faisant agir sur le frottis du sang desséché et fixé par l'alcool absolu d'autres réactifs colorants.

Bleu azur II. — Avec une dilution aqueuse de ce colorant à 1 pour 500 les résultats ont été les suivants : les noyaux sont teints en bleu (basophilie), le cytoplasme aussi. La seule granulation colorée est celle des Mastzellen (basophilie).

Azur à l'ammoniaque de Tribondeau. — En faisant agir une solution aqueuse à 1 pour 100 les résultats sont semblables. La granulation des Mastzellen apparaît colorée rougeâtre (métachromatie basophile).

Bleu polychrome de Unna. — (Colorant composé d'azur de méthylène et de violet de méthylène). En faisant agir ce mélange pendant dix minutes et après avoir lavé à fond et différencié par l'alcool ou l'éther glycérique, le résultat a été le suivant : les noyaux violet-bleuâtre foncé ou violet-bleuâtre clair (basophilie), les granulations des cellules polynucléaires, les unes légèrement violacé-bleuâtre, très peu perceptibles (c'est plutôt une coloration du cytoplasme,) les autres de la même façon et les granulations des Mastzellen rouge vif (métachromatie basophile). Aucune granulation des cellules mononucléaires n'a été colorée (anazurophilie).

Bleu polychrome à l'ammoniaque de Tribondeau. — Le bleu polychrome à l'ammoniaque est un mélange de deux solutions aqueuses à 1 p. 100, l'une d'azur et l'autre de violet à l'ammoniaque dans la proportion de 1 pour 3 parties. Ce mélange doit agir sur les frottis de sang de 30 à 60 secondes,

ensuite on peut différencier à l'alcool. Il jouit d'un pouvoir de métachromatie très accentué.

Les résultats sont les suivants : les noyaux sont colorés en bleu-violacé (basophilie), les protoplasmes en bleu (basophilie aussi), les granulations des Mastzellen en rouge (métachromatie basophile); les granulations azurophiles ne sont pas visibles (anazurophilie).

Thionine. — En utilisant la solution hydro-alcoolique de Nicolle la coloration des noyaux est également bleu-violet (basophilie), le cytoplasme des cellules mononucléaires bleuâtre (basophilie), les granulations des cellules mononucléaires ne sont pas colorées (anazurophilie), la granulation des Mastzellen est rouge vif (métachromatie basophile), le cytoplasme d'autres cellules polynucléaires se présente légèrement violacé (basophilie).

Bleu Borrel de Tribondeau. — Les résultats qu'on obtient en faisant agir seulement le bleu Borrel sont les mêmes que quand on fait agir les solutions d'azur ou autres bleus basiques.

Bleu de méthylène-éosine. — En suivant la méthode de Bensaude (en faisant agir la solution d'éosine à 1 pour 200, chaude, pendant 3 minutes, puis ensuite la solution aqueuse de bleu de méthylène concentré) on obtient les granulations des cellules polynucléaires neutrophiles rouge sale (neutrophilie), les granulations des cellules éosinophiles en rouge plus vif (oxyphilie), le cytoplasme des cellules mononucléaires en bleu pâle (basophilie), les noyaux bleu-violacé (basophilie). Les granulations azurophiles ne se montrent pas colorées.

Éosinate de bleu de méthylène ordinaire, et Éosinate de bleu Borrel de Tribondeau. — Ces éosinates qui servent à la préparation du bi-éosinate, en agissant séparément donnent des résultats complètement différents.

Le premier qui, est semblable au mélange de May-Grünwald et qui ne contient pas d'azur, donne le résultat colorant sui-

vant : le cytoplasme des cellules mononucléaires est teinté en bleu pur (donc basophilie) ; les granulations de ces cellules ne sont pas colorées (anazurophilie) ; les granulations des polynucléaires éosinophiles en rouge vif (oxyphilie) ; les cellules polynucléaires neutrophiles, rosâtres (neutrophilie) ; les granulations des Mastzellen en bleu violacé (basophilie).

L'éosinate de bleu Borrel colore les granulations des cellules mononucléaires en rouge violacé (métachromasie neutrophile ou monoazurophilie) les granulations des cellules neutrophiles, rouge sale (neutrophilie), les granulations des cellules éosinophiles en rouge vif (oxyphilie), les granulations des Mastzellen en violet bleuâtre (monobasophilie).

Azeo de Tribondeau. — Ce colorant est un éosinate d'azur additionné d'un excès d'azur libre, tous les deux en solution dans l'alcool éthylique glycérimé à 1 pour 4. C'est un colorant neutre qui correspond à la solution de Giemsa et au Panchrome de Pappenheim. Il sera aussi équivalent au bi-éosinate et donnera une coloration panoptique si on emploie d'abord la solution (1) de bi-éosinate comme s'il s'agissait du May-Grünwald.

Lorsqu'on emploie la solution d'azéo à 1 pour 20 d'eau distillée, on obtient les mêmes résultats qu'avec une solution de panchrome ; les noyaux et les cytoplasmes des cellules mononucléaires apparaissent teinté en bleu (basophilie), les granulations de ses cellules ne sont pas visibles (donc anazurophilie) les granulations neutrophiles, lorsqu'on laisse agir la solution pendant un temps assez long, apparaissent rouge-violacé (neutrophilie pure) les granulations des cellules éosinophiles en rose foncé (oxyphilie) et les granulations des Mastzellen en bleu violacé (monobasophilie).

Triacide d'Ehrlich. — Ce mélange colorant est le mélange-type du colorant acide ; c'est un exemple de coloration simul-

(1) En nous servant de l'éosinate de bleu de méthylène de Tribondeau nous avons suivi la technique employée avec le May-Grünwald.

tanée dans laquelle chaque élément agit séparément. Dans le Triacide d'Ehrlich existent des colorants acides et neutres (par le vert de méthyle, basique), mais en prédominance acide. Dans sa composition, rentrent, comme on sait, une solution aqueuse concentrée d'orange, une autre de fuchsine acide et une autre de vert de méthyle.

Avec ce colorant nous avons obtenu les noyaux faiblement colorés en gris violacé (basophilie) les cytoplasmes des cellules mononucléaires se colorent de la même façon moins faiblement que les noyaux. Dans ces cellules n'apparaît aucune granulation colorée; les granulations des polynucléaires apparaissent teintées en violet ou en rosâtre (neutrophilie pure) et en rouge orangé (monoxiphilie); les granulations des Mastzellen ne sont pas teintées.

Avec du sang de cobaye ou de lapin, on obtient les mêmes affinités chromatiques, mais la granulation des cellules polynucléaires qui est amphophile, apparaît quelquefois violacée (donc amphi-oxyphilie); la granulation des cellules éosinophiles apparaît rouge vif orangé (mono-oxyphilie toujours). Dans les cellules mononucléaires on ne trouve non plus aucune granulation.

Si nous faisons maintenant une analyse chromatique des cellules du sang de la leucémie chronique, maladie dans laquelle on peut voir toutes les variétés des cellules sanguines, jeunes et différenciées, en faisant agir le même Triacide, nous trouvons que dans les cellules promyélocytaires que nous avons désignées comme propres à la leucémie myéloïde, les noyaux se présentent faiblement violacés, grisâtres et les cytoplasmes de la même teinte plus foncé (donc neutrophilie ou oxyphilie); les granulations de ces cellules sont colorées très faiblement en violet (neutrophilie ou oxyphilie); dans d'autres cellules on voit une granulation rose orange qui est la granulation éosinophile (mono-oxyphilie); dans d'autres à noyau légèrement irrégulier on

voit une granulation rose orangé pâle, petite et une autre granulation plus violacée (oxyphiles toute les deux).

Mélange colorant de Kardos. — Dans ce mélange on trouve : un colorant neutre, l'orangeat de vert de méthyle avec un autre, neutre aussi, l'éosinate d'azur; c'est-à-dire un mélange composé d'une partie du triacide d'Erlich et d'une autre partie du mélange de Giemsa. La méthode de coloration consiste à fixer par le mélange de May-Grünwald, puis à faire agir la solution Pappenheim-Kardos-Mischung (Grübler) pendant 10 à 15 minutes.

L'analyse chromatique après cette coloration est la suivante : les noyaux sont colorés en violet-rouge (amphobasophilie), soit dans les cellules du sang normal, soit dans les cellules du sang de la leucémie myéloïde chronique. Dans les cellules non mûres on voit une granulation rouge pourpre brillante ou violet-rougeâtre mat (métachromatie neutrophile ou monoazurophilie) et une granulation rouge-violet brunâtre (neutrophilie mûre). Dans les cellules promyélocytaires trois types de granulations peuvent se présenter; les deux déjà décrites et une autre fine de couleur rose (neutrophilie non mûre). Les autres nuances, correspondant aux autres réactions cytologiques, sont identiques à celles observées par le Panchrome de Pappenheim.

Eosine-bleu de toluidine (d'après la méthode Dominici, Rubens-Duval). — Dans ce mélange colorant nous trouvons l'éosine W. G. B. A. Hoechst ou l'éosine française soluble à l'eau, l'orange G, le bleu de toluidine; c'est-à-dire deux colorants acides et un colorant basique métachromatique.

D'après la technique suivie par Dominici, les noyaux sont teints en bleu (basophilie), le cytoplasme des cellules mononucléaires en bleu-clair (basophilie), les granulations des polynucléaires en jaune-orangé (oxyphilie) et en rouge vif (neutrophilie); les granulations des Mastzellen en bleu ou violet-rougeâtre (basophilie ou métachromatie basophile);

les granulations des cellules mononucléaires normales ne sont pas visibles.

Bleu de méthyle-éosine (Méthode de Mann, 1902). — Ce colorant est un mélange de bleu de méthyle acide et d'éosine acide, tous les deux dissous dans l'eau distillée.

Avec cette coloration, le cytoplasme des polynucléaires se colore en pourpre clair (oxyphilie) et les granulations de ces cellules en rouge (oxyphilie), aucune autre n'est représentée (1).

Il nous semble que cette analyse chromatique est suffisante pour donner une idée certaine de la réaction chromophile spécifique de la granulation azurophile.

Nous avons fait agir sur elle et dans toutes les différentes cellules qui la contiennent, un grand nombre de réactifs colorants basiques, acides et neutres, dont quelques-uns de réaction métachromatique; ces réactifs ont été utilisés séparément ou combinés. Nous avons pu voir qu'elle est achromophile pour tous ces colorants basiques, elle est aussi achromophile pour les réactifs colorants acides, tels que l'éosine, l'orange, la fuchsine et le bleu de méthyle, et elle l'est aussi pour les colorants neutres : éosinate de bleu de méthylène, éosinate de bleu de toluidine, éosinate d'azur pur. Cette granulation des cellules mononucléaires du sang normal aussi visible dans d'autres cellules à un seul noyau des différents tissus, présente une chromophilie unique, par le mélange neutre des substances colorantes basiques telles que le bleu de méthylène, azur de méthylène, violet de

(1) Manuœllian a vu dans le cytoplasme et dans les expansions cytoplasmiques des cellules nerveuses de la moelle épinière, surtout dans les neurones de la corne antérieure, des corpuscules rouges, francs ou violet-rouge, de forme et dimensions inégales; ces corpuscules sont visibles avec cette méthode seulement dans les cellules motrices en fonctionnement spécial (réaction histochimique anormale). Ces granulations sont oxyphiles ou amphophiles; dans d'autres cellules anormales, les corps de Nissle par le bleu polychrome sont basophiles (d'après la méthode de Nissle, ils se colorent en bleu foncé). Avec le vert de méthyl pironine phéniqué, ces granulations sont rouge vif (oxyphiles); les granulations des Mastzellen sont orangé (métachromatie basophile); aucune autre granulation n'est colorée.

méthylène et d'une substance colorante acide telle que l'éosine. Elle ne prend donc que la molécule neutre qui dépend de l'éosinate d'azur/ou peut-être les éléments acides de l'azur lui donnent-ils un caractère amphotère. Il semble que dans ce mélange neutre d'éosinate d'azur de bleu de méthylène il y aura un éosinate de bleu de méthylène et un éosinate d'azur de méthylène, lesquels doivent agir ensemble après mordantage par l'éosine. D'après Pappenheim, il s'agit d'une absorption physique de la base carbinole (rouge) et d'une fixation superficielle supplémentaire de cette base par l'éosine.

A vrai dire, la granulation des cellules mononucléaires n'est pas une granulation azurophile, parce que cette granulation ne prend pas l'azur isolément, donc il sera plus exact de dire qu'elle est une granulation oxyphobe et basophobe, et que sa nuance correspond à la réaction de la métachromatie neutrophile, mise en évidence uniquement par l'éosinate d'azur de bleu de méthylène.

En résumé : après action d'un mélange colorant neutre tel que le May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim, le bi-éosinate de Tribondeau ou le Giemsa sur les éléments du sang normal et anormal, les différentes nuances que présentent ces éléments colorés, correspondant à toutes les réactions cytologiques actuellement connues (basophilie, neutrophilie, oxyphilie, métachromatie basophile et métachromatie neutrophile) sont les suivantes :

Bleu. = Basophilie (cytoplasme des mononucléaires normales; des lymphoïdocytes, des leucoblastes, des promyélocytes (partiellement) des cellules épithéliales, etc.).

Violet-rougeâtre ou violet-bleuâtre. = Basophilie. Azurophilie facultative (noyau des cellules mononucléaires et polynucléaires).

Rouge sale, violacé ou grisâtre. = Neutrophilie mûre

(granulation des polynucléaires, métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes).

Rouge clair rosâtre. = Neutrophilie non mûre (granulation des leucoblastes, promyélocytes, myélocytes).

Rosâtre, gris-violet. = Oxyphilie (cytoplasme de quelques cellules non mûres).

Rouge brique, rouge vif. = Mono-oxyphilie (granulation des polynucléaires α).

Violet-bleuâtre, violet-rouge foncé. = Monobasophilie. Métachromatie basophile (granulation des Mastzellen).

Violet-bleuâtre, bleu. = Amphobasophilie (granulation non mûre des polynucléaires α).

Rouge brique où vermillon. = Ampho-oxyphilie (granulation des polynucléaires du cobaye ou du lapin).

Vermillon. = Ampho-oxyphilie (granulation non mûre des cellules leucoblastiques du cobaye et du lapin).

Violet-rougeâtre, rouge vif. = Métachromatie neutrophile. Azurophilie spécifique (granulation des cellules mononucléaires).

Violet-bleuâtre presque sépia. = Métachromatie neutrophile. Azurophilie spécifique (granulation atypique des promyélocytes du sang de la leucémie myéloïde chronique).

En faisant agir sur la granulation des cellules mononucléaires du sang normal, du sang pathologique, de la moelle osseuse, de la rate, des glandes lymphatiques, etc., des colorants basiques ou acides isolément ou mélangés et des mélanges colorants neutres exceptés d'éosinate d'azur du bleu de méthylène, la réaction chromatique de ces granulations ne se produit pas, elle ne sera pas colorée, donc elle est de réaction différente à celle des autres granulations cellulaires.

Résistance de la granulation azurophile aux liquides décolorants.

Nous allons étudier maintenant la résistance que présente la granulation azurophile, une fois colorée par la May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim, aux agents décolorants.

En prenant des frottis du sang normal et du sang leucémique colorés de cette façon, nous avons fait agir directement les liquides de colorants en observant la préparation à différents intervalles.

L'eau courante produit une décoloration qui commence par les parties basophiles du cytoplasme et des noyaux à partir d'une demi-heure. Déjà au bout de deux ou trois heures le cytoplasme est presque imperceptible, les noyaux conservent encore une légère teinte violacée. Cette décoloration se fait relativement suivant que la basophilie se montre plus ou moins forte. La granulation monobasophile des Mastzellen est la première à se décolorer. A cette période toutes les autres granulations sont encore visibles et lorsque la granulation des Mastzellen est complètement incolore, les noyaux de ces mêmes cellules apparaissent aussi incolores. La granulation neutrophile des polynucléaires vient ensuite, les noyaux restent avec une teinte rose et la granulation est presque imperceptible; cette granulation dans les cellules de la leucémie myéloïde chronique est plus résistante, et après quatre heures on peut voir encore des granulations neutrophiles colorées, dans les métamyélocytes. La granulation azurophile est plus résistante que la granulation neutrophile et la granulation amphi-oxyphile du cobaye, elle est aussi plus résistante que les corps de Kurloff.

Si maintenant nous plongeons la préparation dans l'eau savonneuse on peut se rendre compte plus nettement qu'avec de l'eau simple, de la différence de résistance de toutes ces

granulations. La granulation azurophile, dans les cellules normales ou anormales, résiste mieux que la granulation neutrophile et mieux encore que la granulation basophile, moins que la granulation éosinophile.

Si nous faisons agir de l'eau légèrement acidulée, nous pouvons voir, dans l'espace de trois à neuf minutes, ce qui suit : la basophilie nucléaire et cytoplasmique disparaît complètement persistant seulement dans les noyaux avec une teinte rosâtre; la granulation basophile des Mastzellen disparaît quelquefois aussi, elle reste avec une teinte rose; la granulation neutrophile se décolore complètement; reste le cytoplasme avec une teinte légèrement oxyphile et dans ce cas-là les noyaux sont moins décolorés; la granulation amphi-oxyphile du cobaye résiste plus que la granulation neutrophile de l'homme, elle reste avec une teinte rose; la granulation azurophile résiste à peu près comme la granulation amphi-oxyphile et conserve aussi une teinte rose. Dans les cellules de la leucémie myéloïde et dans les cellules du cobaye elle est encore plus résistante à l'eau acidulée, elle conserve après huit minutes une teinte rougeâtre claire; les corps de Kurloff présentent la même résistance relative, toujours moins que celle du noyau; les granulations mono-oxyphiles résistent plus que toutes les autres. Dans les cellules du sang leucémique, on trouve une décoloration proportionnelle de la granulation neutrophile, qu'elle soit mûre ou non, la première apparaît avec une teinte rose et la seconde disparaît complètement.

En faisant agir l'alcool absolu sur des frottis de sang colorés de la même façon, on peut observer les différences de résistance des granulations qui nous occupent; les cytoplasmes basophiles, la granulation des Mastzellen, la granulation neutrophile, la granulation azurophile, les noyaux et en dernier lieu les granulations mono-oxyphiles se décolorent successivement. Une décoloration de 12 à 15 minutes en faisant agir simultanément de l'alcool et de l'eau, suffit à déco-

lorer complètement toutes les granulations excepté les parties mono-oxyphiles qui restent très faiblement colorées.

Résistance de la granulation azurophile aux agents dissolvants.

Nous allons maintenant exposer les résultats que nous avons obtenus en faisant agir certains agents, non pas sur les cellules colorées mais dans les préparations de sang encore humide et non fixé. Notre technique a été différente dans quelques détails à celle employée par Levaditi dans les cellules à granulation basophile. Nous avons fait agir l'agent dissolvant directement sur le sang non fixé, puis nous avons fait passer un léger courant d'eau en séchant immédiatement au buvard. Cela fait, nous avons coloré par le May-Grünwald-Panchrome ou par le bi-éosinate de Tribondeau.

Après avoir introduit une lame préparée avec du sang de l'homme et d'autres avec du sang de cobaye dans un tube de Rose (qu'on emploie pour la réduction de l'arsenic) dans l'extrémité ampullaire duquel nous versons 2 ou 3 gouttes d'eau, on ferme hermétiquement et le tube est placé dans un bain-marie à 38, 40 et 42 degrés pendant une demi-heure à trois quarts d'heure, les résultats obtenus ont été les suivants : toutes les cellules avaient conservé leurs affinités colorantes intactes, les granulations également. En augmentant la température jusqu'à 58 degrés pendant un temps égal nous avons trouvé un autre résultat : presque tous les substratums cellulaires avaient été détruits totalement ou quelques-uns gonflés, en caryolyse, ou en caryorèse, les cytoplasmes apparaissent comme une tache bleuâtre et les noyaux comme une tache brunâtre. Les granulations ont été dissoutes, aucune n'est colorable. Dans le sang du cobaye les mêmes résultats ont été obtenus, mais dans quelques endroits de la préparation il semble que la chaleur humide n'avait pas agi de la même

façon, puisque nous avons pu voir quelques noyaux et cytoplasmes non dissous complètement, gonflés et noirâtres avec quelques granulations que nous n'avons pu différencier; nous avons pu reconnaître la granulation oxyphile, gonflée; dans d'autres une granulation plus petite que celle-ci, noirâtre de la même façon, mais presque dissoute, qui nous paraissait être la granulation azurophile; nous n'avons pu constater aucune autre granulation. Les corps de Kurloff nous les avons vus dans le même état que les noyaux.

En plaçant d'autres préparations de sang comme précédemment et à une température de 54 degrés les résultats ont été les suivants : dans les préparations avec du sang d'homme, les cellules neutrophiles gonflées ou presque détruites ne contenaient aucune granulation et le cytoplasme restait oxyphile; les cellules à granulation basophile n'ont pas été visibles; les cellules à granulations azurophiles, altérées et presque dissoutes, mais moins que les cellules polynucléaires neutrophiles, présentaient une granulation gonflée et colorée en rouge clair, ou rosâtre; les granulations oxyphiles un peu plus volumineuses et plus vitreuses, mais avec la coloration rouge brique normale.

Chez le cobaye nous avons eu un résultat identique avec la granulation azurophile et oxyphile; la granulation amphoxyphile en paraissant moins résistante que celle-là a résisté plus que la granulation neutrophile de l'homme, elle apparaissait un peu dissoute et avec une réaction colorante purement oxyphile (rosâtre). D'autre part toutes les cellules paraissent moins résistantes que chez l'homme.

A la température de 48 degrés, la différence de la résistance entre la granulation neutrophile amphoxyphile et azurophile est encore plus nette; la première est toujours la moins résistante.

Voici maintenant l'action de certains autres agents sur la granulation azurophile, tel que le mélange à parties égales

d'alcool absolu-éther, la solution de soude $\frac{N}{10}$ à 1 p. 200; d'acide chlorhydrique à 1 p. 100, d'acide acétique à 10 p. 100, du chloroforme pur et du xylol. En agissant comme nous l'avons dit précédemment nous avons trouvé après action de ces agents pendant 1 à 3 minutes et en colorant ensuite, les modifications suivantes :

Alcool-éther. — Il avait produit dans toute la préparation des modifications telles qu'après coloration il nous fut impossible de faire une différenciation des granulations; toutes les cellules étant contractées par déshydratation brusque; les cytoplasmes mêmes moins rétractés que les noyaux, présentaient une légère basophilie et ils étaient pleins d'un précipité qui rendait la différenciation des cellules impossible, ainsi que celle des granulations.

Solution de soude $\frac{N}{10}$ à 1 pour 200. — L'action de cet agent avait porté irrégulièrement dans toute la préparation; chose impossible à éviter (ce qui nous est arrivé avec les autres agents dissolvants à cause de quelques cellules desséchées et fixées plus rapidement que les autres). Après la coloration, nous avons trouvé des noyaux colorés en rose d'une façon homogène, sans structure chromatinienne définie, et d'autres avec une structure nette, bien détaillée et colorée en violet-rouge, tous ces noyaux plus ou moins gonflés. Les cytoplasmes présentaient tous une forme sphérique, vitreuse et assez gonflée, presque tous sans coloration ou avec un filet périplasmique, des reflets bleuâtres et absence complète de basophilie.

Dans ces cellules il était facile d'observer une granulation azurophile nette, petite, régulière, sphérique ou légèrement pointue et répartie inégalement dans les cytoplasmes, quelques fois un petit amas de 3 à 5 granulations. Dans d'autres cellules dans lesquelles on trouvait la même structure chro-

matinienne bien nette entourée d'un large cytoplasme gonflé et vitreux, on pouvait constater que la granulation azurophile présentait une structure tout à fait particulière; elle était comme une masse désagrégée, granuleuse, complètement identique à la structure que présentent le corps de Kurloff dans certains cas anormaux. Cette petite granulation azurophile on peut la voir comme un commencement de dissolution ou de désagrégation. Les cytoplasmes des cellules polynucléaires présentent une structure complètement identique; les cytoplasmes à granulations neutrophiles gonflés et vitreux et avec des reflets bleus présentaient une petite granulation rose, presque invisible; on peut dire que c'était un reste d'oxyphilie ou de dissolution de la granulation; dans les cellules polynucléaires mono-oxyphiles on observe que la granulation conserve sa réaction colorante, mais gonflée et plus vitreuse. La structure des noyaux des cellules polynucléaires présentait les mêmes modifications que celles des cellules mononucléaires. Nous voyons, en somme, que la granulation azurophile résiste à la solution de soude plus que la granulation neutrophile et moins que la granulation mono-oxyphile; la granulation monobasophile n'est pas visible.

Acide chlorhydrique à 1 p. 100. — En soumettant des préparations de sang de cobaye à l'action de cette solution chlorhydrique nous avons constaté, après coloration, que, les noyaux des cellules mononucléaires se présentaient presque homogènes, nébuleux, violet ou rouge clair et parfois avec une structure chromatinienne nette; les cytoplasmes très légèrement basophiles. Dans d'autres cellules ces cytoplasmes apparaissaient gonflés, vitreux, sphériques, et dans les cellules polynucléaires la masse cytoplasmique était invisible, c'est-à-dire détruite et comme envahie par tout le noyau, gonflée et entourée d'une auréole délicate rose ou orangée; c'étaient les granulations amphi-oxyphiles dissoutes.

La granulation azurophile paraissait résister à l'action de l'acide chlorhydrique, elle était nette, colorée en rouge vif. La granulation mono-oxyphile résistait parfaitement. On peut donc conclure que la granulation azurophile est plus résistante que la granulation amphi-oxyphile à l'action des acides et moins résistante que la mono-oxyphile.

Solution d'acide acétique à 10 p. 100. — Sur des préparations de sang humain nous avons pu voir que cette solution exerce les mêmes effets que la solution d'acide chlorhydrique, mais moins fortement. De toutes façons on voit une plus grande résistance de la granulation azurophile à celle de la granulation neutrophile.

Chloroforme pur. — En faisant agir le chloroforme directement sur le sang du cobaye, humide, sur lame, les résultats sont les suivants : les noyaux des cellules mononucléaires se présentent avec le même aspect qu'après l'action de la soude et des acides, leur chromophilie, quoique plus faible persiste, tandis que les cytoplasmes se gonflent, ils perdent un peu de leur basophilie et se présentent vitreux et avec des reflets bleuâtres. Les noyaux des cellules polynucléaires se présentent plus ou moins distincts et un peu altérés tels que les noyaux des cellules mononucléaires. Les granulations azurophiles restent intactes et conservent leur pouvoir chromophile, la granulation amphi-oxyphile est détruite complètement dans quelques cellules et ne se présente pas colorée, dans d'autres elle reste très légèrement colorée; la granulation monobasophile est, parfois dissoute complètement, parfois en partie seulement et présente une coloration rougeâtre; la granulation mono-oxyphile reste intacte. Les corps de Kurloff apparaissent moins azurophiles, ils sont gonflés et parfois presque dissous.

Xylol. — Avec les xylol les résultats sont les mêmes qu'avec le chloroforme.

Dans cette étude microchimique de la granulation azuro-

phile il est possible de trouver des résultats quelque peu variables, variations tenant à la technique employée, suivant qu'on fait agir les liquides dissolvants pendant un temps plus long, ou qu'après action de ces liquides on ne lave pas suffisamment de façon à enlever toute trace d'acide ou d'alcali ou qu'on emploie d'autres solutions colorantes après l'action du dissolvant. En tout cas, nos résultats ne sont pas très différents en ce qui concerne les granulations oxyphiles, monobasophiles et neutrophiles, des résultats obtenus par quelques chercheurs.

Avec la technique que nous avons employée nous avons pu constater au sujet de la résistance de la chromophilie de la granulation azurophile, d'abord, qu'elle résiste à l'eau pendant quelques heures mieux que les cytoplasmes et un peu moins que les noyaux; relativement plus que la granulation neutrophile que la granulation basophile et que la granulation amphi-oxyphile; moins que la granulation mono-oxyphile; qu'elle est moins résistante à l'action de l'alcool et des acides, mais toutefois plus que les autres granulations et moins que l'oxyphile. D'autre part, cette résistance aux liquides décolorants paraît être proportionnelle à l'intensité de sa coloration, puisque dans les cellules où elle présente une coloration violet-bleuâtre ou rougeâtre mat, elle résiste davantage. La granulation azurophile du cobaye résiste plus que la granulation azurophile de l'homme.

Nous avons vu que les liquides acides et alcalins que nous avons utilisés ne détruisent pas la granulation azurophile; que la granulation azurophile est moins résistante à ces agents que la granulation oxyphile, mais plus que les granulations neutrophiles et amphi-oxyphiles qui sont dissoutes par ces liquides. D'autre part, le chloroforme et le xylol ne la dissolvent pas non plus, mais elle est moins résistante à ces derniers, toujours plus que la neutrophile, que l'amphi-oxyphile et basophile et moins que l'oxyphile.

Après action, soit des acides, soit des alcalis, la granulation neutrophile est plus oxyphile que neutrophile, la granulation azurophile est aussi plus oxyphile, mais cependant azurophile exclusivement, ce qu'il ne faut pas perdre de vue. Si nous comparons la résistance de la chromatine nucléaire et de la granulation azurophile, nous pouvons voir que la granulation présente une résistance à peu près semblable pour les acides et les alcalis, moindre pour le chloroforme et l'alcool; la chromatine nucléaire perd en partie sa basophilie azurophile et reste plus faiblement monobasophile. Les corps de Kurloff gardent plus de relation avec les noyaux des cellules où ils se trouvent, leur résistance aux agents acides et alcalis ne paraît pas être plus grande que celle des granulations azurophiles.

Pour finir nous devons ajouter que les expériences que nous avons faites avec le sang leucémique et les agents dissolvants, nous ont conduit à des résultats analogues et nous avons pu constater que dans ce cas la différence de résistance permet de différencier la granulation neutrophile de la granulation azurophile dans les cellules qui les contiennent : tandis que la granulation azurophile résiste aux alcalis ou aux acides, la granulation neutrophile mûre ou non mûre disparaît complètement.

L'étude microchimique de la granulation azurophile ou l'analyse chromatique après coloration vitale, permet de se faire une idée du bien-fondé de l'identité de la granulation azurophile avec les plasmosomes de Ferrata. La coloration vitale quoique d'une technique très délicate et donnant lieu à beaucoup de doute ou de fausses interprétations, paraît tout de même pouvoir donner, au point de vue microchimique, quelques renseignements utiles, parce que la cellule est observée à l'état vivant et que, quelques modifications qui puissent se présenter dans sa structure, sa vie n'en est en rien affectée, qui est tout de même très courte quand on fait

agir des substances telles que les colorants employés. La coloration du noyau généralement acceptée comme un indice de la mort de la cellule, n'empêche pas que la coloration des granulations qui se trouvent dans les cytoplasmes ne donne pas cette indication. Certains phénomènes d'oxydation et de réduction ont été constatés par la coloration vitale, toutefois beaucoup d'inclusions cellulaires ne sont pas vivantes lorsqu'elles sont déjà colorées.

Pour quelques auteurs, Mayer, Galotti, etc., quelques-unes de ces colorations ne sont pas de vraies colorations; Pappenheim et d'autres auteurs conviennent que ce ne sont pas les granulations mêmes qui se colorent, mais seulement une gaine lipéide qui les entoure et il paraît bien établi que cette substance qui se colore est un produit non propre du cytoplasme, mais seulement une substance résultant des échanges fonctionnels de la cellule.

D'autre part, des auteurs comme Prézsmijki soutiennent que, même dans les noyaux, il peut apparaître parfois ces substances colorées sans que pour cela ils soient atteints dans leur vie, mais tout de même il y aura seulement une sorte d'inhibition et non une vraie coloration.

Il est reconnu que la granulation leucocytaire ne peut être mise en évidence vitalement qu'après certains colorants basiques tels que le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, le violet de méthyle, le bleu brillant de crésyl, le rouge neutre et quelques autres.

Si nous faisons agir vitalement les bleus brillants de crésyl par exemple, nous voyons que les granulations cytoplasmiques des cellules mononucléaires, ainsi que les granulations des cellules polynucléaires se colorent en bleu, ce sera une basophilie.

D'après Pappenheim il s'agirait alors de substances en dehors des complexes moléculaires cytoplasmiques, non la molécule albuminoïde vivante qui est chromophile et d'au-

tre part avec le colorant métachromatique on ne peut pas voir vitalement aucune métachromatie.

Un fait frappant est le suivant : la chromatine des protozoaires qui se colore, aussi bien que la granulation azurophile, par le seul éosinate d'azur, n'est pas colorée en bleu par coloration vitale, et pourtant on pense que les plasmosomes qui se colorent vitalement sont identiques à la granulation azurophile colorée en préparation sèche. S'il en est ainsi, la granulation azurophile serait élément acide, mais nous savons que si le bleu de méthyle-éosine de Mann, par exemple, qui se fixe sur les éléments basiques ne la colore pas, comme aucun colorant basique après fixation, aucun autre colorant acide ne la colore non plus et même aucun colorant neutre s'il ne contient pas spécialement l'éosinate d'azur. De cette même façon la granulation oxyphile serait basophile vitalement colorée, la granulation monobasophile serait intensément basophile et toujours amétachromatique.

Même le fait que la coloration vitale par le rouge neutre est éminemment sensible à l'action des acides et des alcalis ne donnerait pas une explication satisfaisante, si on pense que son action est très rapide et incertaine dans les colorations intra-vitales dans lesquelles ni les noyaux ni les cytoplasmes ne sont colorés.

On peut se rendre compte qu'on est bien loin de pouvoir expliquer l'action du colorant dans les cellules vivantes et qu'il est très douteux qu'on puisse identifier la granulation azurophile avec le plasmosome et qu'on puisse aussi faire des déductions exactes d'après cette coloration sur la microchimie de la granulation azurophile. En tout cas, elle ne peut donner ni plus de détails ni plus d'explications que ceux que nous avons trouvés dans des préparations colorées par le May-Grünwald-Panchrome, par des colorants basiques, par des colorants acides et par d'autres colorants neutres et d'autre part en faisant agir sur elle des solutions acides, alcalines, des alcools.

Dans le tableau suivant nous donnons un résumé de l'analyse chromatique et microchimique de la granulation azurophile ainsi que d'autres granulations.

Résumé et discussion de l'étude histologique.

Avant d'aborder l'étude des proportions et de la répartition de la granulation azurophile dans le sang de l'homme et de quelques animaux de laboratoire, ainsi que celle des variations qui peuvent se présenter dans ces proportions dans différents états fonctionnels de l'organisme, nous voulons résumer et discuter la morphologie de la granulation azurophile et ses différences avec les autres granulations des cellules sanguines. Ce résumé de l'anatomie microscopique sera exclusivement morphologique et histochimique et ne touchera en rien la physiologie de la granulation azurophile que nous traiterons plus tard.

La coloration spécifique de la granulation des cellules mononucléaires par le seul éosinate d'azur de bleu de méthylène serait un caractère différentiel suffisant d'avec les autres granulations leucocytaires si cette différenciation était basée seulement sur la morphologie, parce qu'elle a été établie de la même façon par tous les auteurs qui l'ont étudiée, dans les cellules normales du sang, lymphocytaires, où elle est irrégulière, peu nombreuse et presque toujours parsemée et vers le périplasme, tandis que la granulation neutrophile est à peu près de la même grandeur, de la même forme en occupant tout le cytoplasme ; les mono-oxyphiles de la même façon et les basophiles, peu nombreuses, irrégulièrement réparties dans le cytoplasme et se trouvent dans les cellules polynucléaires ; la granulation azurophile prend une teinte rouge brillant ou violacé, la neutrophile, violacé sale ou brique, la mono-oxyphile, rouge brique, la monobasophile, violacé bleuâtre. Le nombre de granulations azurophilés dans une

TABLEAU

RÉACTIFS	GRANULATION AZUROPHILE	GRANULATION NEUTROPHILE MURE	GRANULATION NEUTROPHILE NON MURE	GRANULATION OXYPHILE	GRANULATION OXYPHILE NON MURE
Bleu basiques et métachromati- ques.	Achromophilie.	Achromophilie.	Achromophilie.	Achromophilie.	Basophilie.
Colorants aci- des.	Achromophilie	Achromophilie ?	Rose. Oxyphilie faible.	Rouge. Monooxyphilie.	Oxyphilie ?
Mélanges neu- tres.	Achromophilie.	«Rouge violacé, sale, violet, rouge grisâtre) Neutrophilie.	Rouge faible. Oxyphilie.	Rouge. Monooxyphilie.	Bleu ou rouge brique. Basophilie et oxy- philie.
Chaleur humide 54° pendant 1/2 heure.	Résiste.	Moins résistante.	Moins résistante.	Plus résistante.	?
Solution d'acide chlorhydrique à 1 p. 100 pen- dant 3 minutes.	Résiste.	Moins résistante.	Idem.	Plus résistante.	?
Solution de soude N 10 à 1 p. 200 3 à 5 minutes	Résiste.	Moins résistante.	Idem.	Plus résistante.	?
Alcool-éther 3 à 5 minutes.	Résiste.	Moins résistante.	Idem.	Plus résistante.	?
Chloroforme xilol.	Résiste.	Moins résistante.	Idem.	Plus résistante.	?
Décoloration.	Résiste.	Moins résistante.	Idem.	Plus résistante.	?
Mélange colo- rants d'éosi- nate d'azur.	Rouge vif ou Rouge violet. (Métachromasie neutrophile).	Rouge sale. (Neutrophilie.)	Rose. (Neutrophilie ou oxyphilie).	Rouge brique. (Monooxyphilie).	Bleu, rouge. (Basophilie).

GRANULATION BASOPHILE	GRANULATION AMPHO-OXYPHILE	CORPS DE KURLOFF	GRANULATION AMPHO-OXYPHILE NON MURE	NOYAUX	CYTOPLASMES
Bleu. Basophilie. Rouge. Métachromasie basophile.	Achromophilie.	Achromophilie.	Achromaphilie.	Bleu. Basophilie.	Bleu. Basophilie.
Achromophilie.	Rose éclatant. Oxyphilie.	Achromophilie.	?	Rose. Oxyphilie.	Rose. Oxyphilie.
Violet bleu foncé. Basophilie.	Rouge violacé. Oxyphilie.	Achromophilie.	Rosé, vermillon. Oxyphilie.	Bleu. Basophilie.	Bleu. Basophilie. Mo- nonucléaires. Oxyphilie. Rose. Polynucléaires.
Moins résistante que toutes les autres.	Plus résistante que la ϵ . et moins que la ζ .	Moins résistante.	Peu résistante.	Résiste.	Peu résistante.
Idem.	Idem.	Moins résistante. Variable.	Peu résistante.	Résiste.	Idem.
Idem.	Idem.	Moins résistante. Variable.	Idem.	Résiste.	Idem.
Idem.	Idem.	Moins résistante.	Idem.	Résiste.	Idem.
Idem.	Idem.	Résistante : va- riable.	Idem.	Résiste.	Idem.
Idem.	Idem.	Moins résistante.	Idem.	Résiste.	Moins résistante.
Violet. Basophilie.	Rouge violet ver- millon. Oxyphilie.	Noir violet. Métachromasie neutrophile.	Vermillon. (Oxyphilie).	Rouge violacé. (Basophilie).	Oxyphilie, baso- philie.

cellule est de 1 à 50 environ, les neutrophiles et les mono-oxyphiles sont incomptables, les mono-basophiles moins nombreuses ; elles sont situées, comme nous avons dit, irrégulièrement dans le cytoplasme et parfois entourées d'un halo acromophile, les autres granulations ne présentent pas cet halo et couvrent tout le cytoplasme, de plus la granulation azurophile se présente toujours dans des cytoplasmes plus ou moins basophiles, parfois avec une tendance oxyphile, tandis que les autres granulations ne se présentent jamais dans un protoplasme basophile. D'autre part, la granulation azurophile se trouve dans les cellules mononucléaires, tandis que les autres granulations exclusivement dans des cellules polynucléaires du sang normal.

Un autre caractère qui différencie les granulations azurophiles d'avec les autres granulations déjà citées, est qu'elles se présentent dans n'importe quelles cellules mononucléaires de l'organisme avec la même forme, teintes, dimensions, structures et topographie ; les neutrophiles, mono-oxyphiles et mono-basophiles, excepté dans quelques cellules des organes leucopoiétiques, ne se présentent dans aucune autre cellule mononucléaire.

Si on se rapporte à la morphologie des cytoplasmes que contiennent toutes ces granulations, on voit que la granulation azurophile se trouve dans les cytoplasmes de différentes formes et structures, tandis que les autres granulations ont un cytoplasme presque uniforme de la même structure et de la même teinte excepté dans les cellules de la moelle osseuse où la granulation neutrophile et la granulation mono-oxyphile peuvent se trouver dans les cytoplasmes avec un léger degré de basophilie.

Une autre question qui montre la spécificité de la granulation azurophile est qu'on la trouve avec ces caractères morphologiques communs dans les cellules sanguines et autres, du cobaye et du lapin, tandis que la granulation neutrophile

de l'homme ne s'y trouve pas et seulement une granulation semblable amphi-oxyphile; elle se trouve dans les cellules mononucléaires de la souris où la granulation neutrophile est presque invisible dans les cellules polynucléaires, après coloration par le Triacide; elle se trouve aussi avec les mêmes caractères chez la rana esculenta, chez laquelle n'existent pas d'autres granulations et seulement l'oxyphile et la monobasophile. Toujours chez tous ces animaux la granulation azurophile se présente avec la même morphologie, la même teinte, la même abondance et avec la même situation dans le cytoplasme et dans n'importe quelle variété de cellule à un seul noyau.

Si nous passons maintenant aux cellules de la moelle osseuse, de la rate ou des ganglions, soit avant qu'elles passent dans la circulation périphérique, soit après, dans une forme plus développée, mais non définitive, soit dans une forme atypique ou en voie de signes de dégénérescence, on trouve que la granulation azurophile ne se modifie pas et qu'elle garde tous ses caractères morphologiques et tinctoriaux, excepté dans certaines cellules promyélocytaires de la leucémie myéloïde chronique où elle est grossière et presque sépia (atypique). La granulation neutrophile ne présente pas la même uniformité de caractères morphologiques et tinctoriaux : dans quelques cellules elle est fine, petite et rosâtre, lorsqu'elle est jeune, et se trouve dans des cellules mononucléaires, gardant une topographie fixe, elle augmente en quantité lorsque la cellule se développe et devient une cellule polynucléaire dont le cytoplasme présente déjà une autre affinité colorante, neutrophile, mono-oxophile ou amphi-oxyphile; la granulation mono-oxophile aussi change d'affinité tinctoriale : lorsqu'elle est jeune, elle présente la même morphologie mais elle est au contraire basophile ou légèrement oxyphile, elle se colore déjà en bleu-ciel ou bleu-violacé clair et successivement avec le développement de la cellule

qui la contient; elle change de chromophilie graduellement jusqu'à devenir mono-oxyphile. La granulation mono-basophile garde tout de même certains rapports morphologiques avec la granulation azurophile, mais elle se trouve dans des cellules jeunes ou mûres tout à fait semblables.

Enfin, en ce qui concerne les corps de Kurloff, encore que les affinités tinctoriales soient les mêmes que celles de la granulation azurophile, les différences morphologiques sont frappantes aussi bien que les différences structurales, comme on peut le constater dans les cellules du cobaye soumises à l'action d'un agent toxique; dans ce cas, comme nous le verrons plus tard, les corps de Kurloff se gonflent, se dissolvent, deviennent granuleux et laissent libre la vacuole où ils sont contenus tandis que la granulation azurophile disparaît complètement sans laisser aucun reste dans le cytoplasme ou conserve parfois sa structure en augmentant de nombre.

La différenciation de la granulation azurophile avec les corps plasmosomiques de Ferrata est une question plus délicate, mais en tout cas, quelques différences de forme, de topographie, quantité et structure paraissent permettre jusqu'ici de ne pas les identifier définitivement; s'il existe entre les deux quelques caractères communs, d'autres les séparent.

D'après ce bref résumé, nous pouvons voir que la granulation azurophile morphologiquement d'abord, est une granulation tout à fait spéciale et différente des autres granulations, et si en vérité quelques points communs les rapprochent, plus nombreux sont ceux qui les séparent.

Pour Michaelis et Wolff, Pappenheim et son école, Ferrata et la sienne, Giemsa, Rieux, Rosin et Beibergel, Aubertin et Chabanier, Frunking, Sabrazés, Décastello, Blumenthal, Grawitz, Rodano, Hirschfeld, Parodi, Hynek, Hertz, etc., les spécificités de la granulation azurophile ne seraient pas

discutables. Encore existe-t-il quelques particularités non étudiées par ces auteurs, particularités que notre étude personnelle nous permettra de traiter, pour trancher peut-être définitivement cette question.

Pour Turk, Naegeli, Schleip, Klein, Scott, Benjamin, Levaditi et quelques autres, la granulation azurophile des cellules monocytaires ne serait pas une granulation uniquement azurophile, mais neutrophile parfois, préneutrophile ou de chromophilie spéciale. Dans les cellules non mûres elle serait aussi nettement neutrophile, préneutrophile ou neutrophile sans être colorée par le triacide (!) D'autre part, dans des cellules monocytaires du sang normal ou dans les cellules jeunes des organes leucopoiétiques, pour quelques-uns de ces derniers auteurs la granulation de ces cellules serait azurophile accidentellement, mais non spécifiquement.

D'après ces divergences d'opinions, nous voyons que les caractères morphologiques de la granulation azurophile sont insuffisants pour établir sa spécificité; nous ajoutons les autres caractères d'ordre chromatique et microchimique que nous avons trouvés propres à la granulation azurophile.

La granulation azurophile d'après nos constatations, ne peut être colorée par aucun réactif colorant basique, acide ou neutre ou même jouissant d'un pouvoir métachromatique, s'il ne contient pas l'éosinate d'azur de bleu de méthylène dans de telles conditions, encore non établies, qui permettent à la base carbinol de l'azur d'être fixée par l'éosine en agissant comme un mordant et en même temps peut-être comme colorant (liaison physique, Pappenheim); ou qu'elle soit dissociée au milieu des groupes libres basiques d'azur (liaison chimique). De la première façon, croit Pappenheim, se serait effectuée l'azurophilie des cellules lymphocytaires, de la deuxième façon l'azurophilie des cellules lymphoïdes, myéloïdes. Même dans l'un et l'autre cas nous voyons toujours une métachromatie neutrophile spéciale et unique de la

granulation azurophile ou une azurophilie spécifique, non facultative, comme celle des noyaux et d'autres substratums cellulaires.

On ne saurait admettre, comme le veulent Klein, Scott, Schleip, Schridde et même Naegeli, que la granulation azurophile des cellules monocytaires soit une granulation neutrophile, puisqu'on n'arrive pas à la mettre en évidence par le triacide ou par aucun autre réactif colorant neutre. Lorsque ceci arrive, la cellule monocyttaire n'est pas un vrai monocyte normal, mais seulement un promyélocyte ou un leucoblaste monocyttaire des organes leucopoiétiques. On ne s'expliquerait pas, d'autre part, qu'en se servant du même triacide et en suivant la même technique on arrive parfois à la mettre en évidence dans ces cellules et parfois pas, s'il ne s'agissait pas des cellules monocytaires différentes, c'est-à-dire, normales ou anormales, chose dont il serait difficile de se rendre compte avec une coloration hypoptique, telle que par le triacide. En somme, en colorant par un mélange panoptique d'éosinate d'azur, on peut voir que la granulation monocyttaire a bien une autre affinité tinctoriale que la granulation neutrophile vraie.

Naegeli, dernièrement, acceptait que la granulation monocyttaire n'est pas non plus une granulation neutrophile, mais qu'elle est spéciale et accidentellement azurophile, parce que parfois elle se colore par le triacide ou par le colorant de Jenner et d'autres fois non par le premier, mais dans ce cas notre réponse sera la même et il ne s'agit pas de monocytes normaux lorsque la granulation est colorée par le triacide; quant au colorant de Jenner nous dirons qu'il s'agit sûrement d'une transformation du bleu de méthylène et une apparition d'azur ainsi qu'il résulte, comme nous le verrons par la suite, avec le May-Grünwald qu'emploie Klein et celui que nous avons utilisé parfois.

Klein, par exemple, fait voir que d'après sa méthode

(modifications de celle d'Assmann), avec le May-Grünwald qui est un mélange neutre d'éosinate de bleu de méthylène, sans contenir d'azur, la granulation des cellules monocytaires et lymphocytaires se colore nettement. Scott dit la même chose de son mélange, ce qui prouverait qu'elle n'est pas azurophile uniquement et neutrophile toujours. Dans ce cas nous aurions pu conclure de la même façon lorsque nous avons eu à expérimenter une coloration de frottis de sang en nous servant du May-Grünwald seulement, même sans l'ad-ditionner comme Klein d'eau alcalinisée, mais d'eau ordi-naire, si nous n'avions pas eu l'idée de rechercher la cause de cet accident. Nous avons utilisé des tablettes de bleu de méthylène-éosine pour micrographie de la maison P. Frère, de Paris; ces tablettes, comme s'il se fut agi de May-Grün-wald pur, furent diluées à 50 centigrammes p. 100 d'alcool méthylique, suivant la technique connue. En trouvant que même avant de faire l'autre coloration par le Panchrome, les granulations azurophiles étaient déjà colorées, nous vou-lûmes nous assurer qu'avec un autre May-Grünwald cela ne devait pas se produire, du moment que ce colorant ne doit pas contenir d'éosinate d'azur et que celui que nous avons employé le contenait. Nous demandâmes ensuite à la même maison de nous fournir un autre May-Grünwald et de nous envoyer une poudre colorante avec l'étiquette de May-Grün-wald authentique et nous l'utilisâmes en employant la même technique : les résultats furent identiques. Alors l'hésitation venue, nous dûmes tout de même faire quelques investiga-tions expérimentales et le résultat fut que les deux May-Grünwald de cette maison contenaient de l'éosinate d'azur, ils étaient tous les deux vieux, impurs, puisque un éosinate de bleu de méthylène de Tribondeau pur et frais, ne colorait pas la granulation azurophile pas plus qu'un May-Grünwald d'autre provenance. L'azéo même, qui est un éosinate d'azur, ne la colore pas nettement, ce qui prouvait que dans le cas

de Klein avec un May-Grünwald et de Naegeli avec son Jenner, il s'agissait très probablement des impuretés et des transformations du bleu de méthylène donnant origine à l'azur qu'à un moment donné formait, avec l'éosine, l'éosinate d'azur. Nous ne devons pas oublier d'autre part, que Klein n'arrivait pas à colorer la granulation azurophile avec un May-Grünwald pur, de là, sa modification de la méthode en ajoutant de l'eau alcalinisée. Déjà Pappenheim pensait que dans le colorant d'Assmann existaient des impuretés du bleu de méthylène et que dans l'Azéoméline de la maison Paul Altmann, de Berlin, la question était plus évidente encore parce que ce colorant était un mélange de May-Grünwald-Romanowsky.

En ce qui concerne la coloration de Scott, dans son mélange se trouve un produit spécial, qui sans doute serait aussi de l'azur.

Une question semblable nous est arrivée avec un mélange de Giemsa et avec un de Pappenheim et nous allons l'exposer parce qu'il prouve encore la spécificité azurophile de la granulation de cellules mononucléaires.

Nous avons eu deux mélanges colorants, un de Giemsa et l'autre de Pappenheim, qui présentaient tous les deux une teinte bleu-verdâtre; en faisant agir ces mélanges séparément sur des frottis de sang desséché et fixé par l'alcool absolu pendant 15 à 20 minutes, le résultat suivant a été obtenu : toutes les cellules mononucléaires et aussi polynucléaires étaient colorées en bleu, donc basophilie nette, et seule la granulation mono-oxyphile apparaissait colorée en rouge brillant; dans quelques cellules polynucléaires on voyait les cytoplasmes légèrement teintés en rose, la granulation azurophile n'était pas visible, et pourtant dans ces deux mélanges il existe de l'azur et de l'éosine qui devraient avoir coloré cette granulation. Nous croyons que dans ce cas il est arrivé ceci : la mise en liberté de l'éosinate d'azur ne fut pas effectuée ou bien il n'existait pas d'éosinate d'azur; de toute

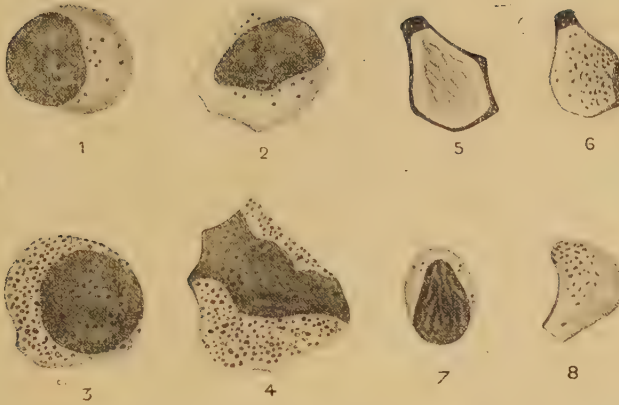


Fig. e. — 1 et 2. Promyélocytes à granulations azurophiles et neutrophiles non mûres (Sang anormal). 3 et 4. Promyélocytes à granulations azurophiles atypiques et granulations neutrophiles (Sang de la leucémie chronique). 5. Lymphoïdocyte primitif. 6. Même cellule, plus développée, à granulations azurophiles (?) 7. Monocyte leucoblastique à granulations azurophiles typiques. 8. La même cellule plus jeune et intermédiaire entre les cellules 6 et 8 (Sang de la leucémie chronique). Les cellules 5, 6, 7 et 8 ont été colorées par le Giemsa; les cellules 1, 2, 3 et 4 par le May-Grünwald-Panchrome. Gross. 670, augmenté.

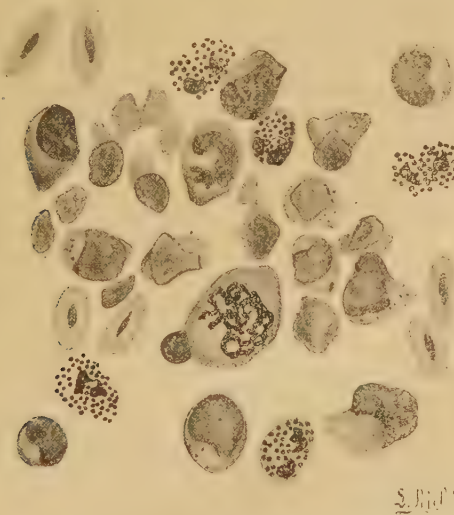


Fig. i. — Rate de grenouille (Frottis. Gross. 670). Quelques cellules lymphoïdes, leucoblastiques et monocytoides à granulations azurophiles. Un leucoblaste à granulations azurophiles et granulations mono-oxiphiles non mûres.

façon cela prouve que la granulation azurophile n'est pas colorable lorsque l'azur ou l'éosine agissent séparément et qu'il faut l'action combinée de l'éosinate d'azur et le mordantage en plus de l'éosine. D'autre part on voit que la granulation azurophile n'est pas oxyphile parce qu'autrement elle aurait été teintée en rouge...

Comme nous l'avons déjà dit antérieurement, avec d'autres solutions de Giemsa et de Panchrome d'une teinte violette, nous avons obtenu la coloration de la granulation azurophile.

Nous croyons qu'avec le Triacide d'Ehrlich les résultats inconstants qu'on peut obtenir ne sont pas la conséquence toujours d'une fabrication imparfaite du mélange. La granulation neutrophile vraie est toujours mise en évidence par ce colorant et même il colorera la granulation neutrophile non mûre qui n'est pas colorée par le Giemsa.

Les spécificités que donnent Naegeli et Benjamin de la granulation azurophile de quelques cellules monocytaires en la séparant de celle des cellules lymphocytaires ne nous paraissent pas exactes, puisque ces granulations ne diffèrent pas, ni morphologiquement, ni par leurs affinités tinctoriales, des autres granulations azurophiles; elle n'a pas non plus une affinité *plus marquée* par le mélange neutre d'éosinate d'azur que par les autres colorants, comme on l'a cru; elle a *seulement* de l'affinité pour l'éosinate d'azur. Cet argument pour le rapprocher de la granulation neutrophile ainsi qu'il a été dit ne devrait pas être retenu.

Une différence plus nette de la réaction chromophile de la granulation azurophile en comparaison avec celle de la granulation neutrophile peut être constatée dans les cellules monocytaires anormales du sang de cobaye; elle est généralement rouge vif, nettement azurophile ou métachromoneutrophile, identique à celle des cellules lymphocytaires, tandis que la granulation des cellules polynucléaires est toujours oxyphile ou amphi-oxyphile.

D'autre part la première ne présente jamais une chromophilie par le Triacide, par l'éosine ou par l'hématéine, tandis que l'ampho-oxyphile et même la mono-oxyphile et la neutrophile vraie de l'homme, sont violacées rosâtre par ces colorants. Je ne crois pas qu'il puisse exister un histologiste qui confonde dans certaines cellules de la moelle osseuse du cobaye la granulation azurophile avec la granulation ampho-oxyphile non mûre, lorsque toutes les deux se trouvent dans la même cellule à cytoplasme encore basophile (bleuâtre); l'une est violette marron, l'autre vermillon, nettement oxyphile ou ampho-oxyphile.

Considérant la granulation azurophile de quelques cellules de la rana-esculenta, nous voyons qu'elle ne diffère pas des autres granulations de l'homme, du cobaye, du lapin ou de la souris blanche et dans ce cas on ne peut pas dire qu'il s'agit d'une granulation neutrophile non mûre, parce que dans cet animal il n'existe aucune granulation neutrophile et seulement une granulation oxyphile et monobasophile. Si on prend comme exemple les cellules sanguines de la souris blanche on voit aussi que la granulation neutrophile des cellules polynucléaires est tout à fait spéciale, tandis que la granulation azurophile reste invariable.

En réalité le désaccord entre les hématologistes pour différencier la granulation azurophile de la granulation neutrophile non mûre, prend son origine lorsqu'il s'agit des cellules anormales du sang où on peut trouver la granulation azurophile dans les mêmes cellules où se trouve la granulation neutrophile non mûre. D'abord Ehrlich, Turk et Naegeli qui signalaient une granulation neutrophile dans les cellules dites de transition, colorable par le Triacide quelquefois, paraissait un argument décisif au sujet duquel nous apportons les précisions nécessaires tendant à prouver qu'on ne peut pas continuer à penser que c'était la même granulation azurophile. Ces cellules de transition étaient des cellules

anormales du sang, promyélocyétaires qu'on ne pouvait pas différencier des cellules monocytaires normales par une coloration hypoptique.

Hynek en injectant des lapins avec du nucléate de soude, voit paraître dans les cellules de transition identiques à celles de l'homme, une granulation azurophile et ces cellules ne montrent en rien une forme de transition vers la cellule neutrophile.

Nous avons constaté la même chose et cette constatation nous a servi pour différencier la granulation azurophile des cellules monocytaires du cobaye qui sont rouge vif comme d'autres granulations azurophiles, tandis que la granulation des cellules polynucléaires du même animal contiennent une granulation violacée amphi-oxyphile qui étant jeune est plus fine et d'une coloration vermillon. Avec une coloration panoptique on distingue bien la différence morphologique des cellules sanguines et on peut se rendre compte du bien-fondé de nos arguments. Naegeli ne veut pas reconnaître la différence des cellules monocytaires et il dit obtenir dans toutes ces cellules la même réaction indophénole-bleue qu'il obtient dans les cellules à granulations neutrophiles. Cet argument n'est pas décisif, comme plusieurs savants l'ont déjà observé, parce que la même réaction de Röhrmann-Spitzer (paraphénylène-diamine et naphthol en solution alcaline) manque parfois dans les cellules myéloïdes dont Hynek, Décastello et d'autres ont vu la coloration bleuâtre au lieu d'une réaction d'oxydase. D'autre part, Winkler et Schultz ont obtenu cette réaction dans des cellules lymphoïdes jeunes non granuleuses.

Une autre objection émise par les auteurs qui veulent identifier toutes les granulations des cellules sanguines est la suivante : ils disent pour la granulation neutrophile mûre et non mûre, soit par la granulation azurophile, que l'apparition de la granulation des cellules lymphoïdes plus rouge foncé

et plus grossière que la granulation neutrophile non mûre, est due au mélange colorant éosinate d'azur qui possède une propriété plus basique et que de là la granulation neutrophile non mûre apparaissait plus fine et rosâtre, du moment que l'autre granulation a pris plus vivement les composants basiques; de cette façon la granulation neutrophile non mûre prend aussi seulement des traces du Triacide.

Pour démontrer la fausseté de cet argument, nous avons coloré des frottis de sang leucémique et de sang normal de diverses façons, avec le Giemsa pendant 15 minutes après fixation par l'alcool; avec du May-Grünwald-Panchrome comme d'ordinaire, avec le Giemsa en arrêtant la coloration après 5 minutes, avec le May-Grünwald-Panchrome en arrêtant la coloration après 5 minutes aussi. Les deux premières étant comme colorants de contrôle, nous avons pensé que si, en réalité, les granulations neutrophiles mûres et azurophiles jouissaient d'un pouvoir plus chromophile que la granulation neutrophile non mûre, en arrêtant la coloration les unes devraient paraître colorées et non les autres, dans le sang normal les granulations neutrophiles mûres devraient apparaître faiblement colorées en arrêtant la coloration, ou moins colorées et à peu près comme la granulation non mûre suffisamment colorée. Nous n'avons nullement obtenu pareil résultat; après la coloration par le Giemsa, si la granulation neutrophile non mûre ne paraissait pas colorée, la granulation mûre ne l'était pas non plus, on notait seulement une légère oxyphilie du cytoplasme, tandis que la granulation azurophile se présentait nettement mais moins violacée. Après coloration par le May-Grünwald-Panchrome pendant 5 minutes, la granulation neutrophile mûre apparaissait un peu teintée rougeâtre, la non mûre rosâtre et l'azurophile toujours teintée en rouge. Dans le sang normal pendant un même temps de coloration la granulation mûre était moins colorée et moins encore que la granulation non mûre anté-

rieurement colorée. Dans des préparations colorées avec le Giemsa on pouvait voir une absence de neutrophilie non mûre, même lorsque la granulation mûre était plus ou moins teintée et la granulation azurophile nettement rouge vif.

Ces expériences nous paraissent prouver que la granulation neutrophile mûre n'a pas pris tout le colorant et plus intensément que la granulation non mûre, lorsque celle-ci pouvait être colorée, et qu'avec des colorations identiques en les poussant plus longuement, en arrêtant la coloration, la granulation non mûre ne paraissait pas colorée, tandis que la granulation mûre se colorait en suivant l'action plus ou moins longue du colorant. Dans des cellules de sang leucémique colorées insuffisamment par le Giemsa, la granulation azurophile était visible, la neutrophile mûre de certaines cellules mononucléaires l'était très faiblement et les granulations neutrophiles des cellules polynucléaires de la même façon.

Une autre question que nous devons signaler est la suivante : d'autres substratums cellulaires peuvent être azurophiles sans pour cela être comparables à la vraie granulation azurophile. Dans ce cas les noyaux cellulaires se trouveraient et peut-être d'autres granulations et ce serait une azurophilie facultative non spécifique ; parce que le colorant basique colore aussi les noyaux qui restent amphobasophiles, ce qui n'arrive jamais avec la granulation azurophile.

Nous pouvons tirer d'autres arguments de la microchimie pour différencier nettement la granulation azurophile des autres granulations, cette granulation dans une coloration panoptique comme nous l'avons déjà dit, et en la soumettant à l'action de l'eau pure, de l'eau savonneuse, de l'alcool, de l'eau acidulée, peut montrer quelques caractères spécifiques.

Klein, toujours en cherchant à démontrer que la granulation azurophile des lymphoïdocytes et des promyélocytes était une granulation neutrophile non mûre qui avait une affinité plus marquée pour l'azur, disait qu'elle avait plus de

résistance à l'action du soleil, de l'eau et des acides, ce que n'avait pas la granulation neutrophile mûre. Nous utiliserons précisément cet argument de Klein pour la différencier d'avec la granulation azurophile. D'après nos recherches déjà décrites nous avons pu constater que la granulation azurophile une fois colorée, résiste plus à la décoloration soit par l'eau, l'eau savonneuse, l'alcool, l'eau acidulée, que la granulation neutrophile mûre, plus que la neutrophile non mûre et moins que la mono-oxyphile; que la granulation amphi-oxyphile est encore plus résistante que la neutrophile de l'homme et moins que l'azurophile. Mais, contrairement à Klein, nous n'interprétons pas que cette résistance soit à cause de sa plus grande affinité pour l'éosinate d'azur et que cela la différencie de la granulation neutrophile mûre. Pour nous la différence est complète; tandis que dans les granulations neutrophiles mûres et non mûres il existe une différence de résistance, dans la granulation azurophile des cellules myéloïdes, des cellules du cobaye, des cellules de l'homme, normales, la résistance est toujours la même.

Si nous nous reportons au résultat que nous avons obtenu après l'action de certains dissolvants, tels que l'acide chlorhydrique, la soude, le chloroforme, le xylol et la chaleur, nous voyons encore nettement les différences qui existent entre toutes ces granulations. La granulation azurophile rouge vif et violet-marron ou bleuâtre est plus résistante à l'action de tous ces agents que la granulation neutrophile mûre et non mûre, plus encore que la granulation monobasophile, que la granulation amphi-oxyphile et moins que la granulation oxyphile. D'autre part, dans tous ces cas il ne s'agit en aucune façon de l'affinité tinctoriale de toutes ces plastides, peut-être a-t-elle une influence, mais elle n'est pas la principale. A notre avis il s'agirait principalement de la constitution chimique de ces granulations qui doit être sans doute différente. La granulation azurophile dans ces

deux variétés et même dans cette variété atypique présente toujours le même degré de résistance au décolorant et à certains liquides dissolvants. A 48 degrés elle n'est pas détruite, non plus la neutrophile, mais celle-ci présente déjà des altérations accentuées et à 54 degrés elle disparaît complètement, tandis que la granulation azurophile et la granulation mono-oxyphile résistent; par l'alcool-éther la granulation azurophile disparaît, mais moins rapidement que les autres granulations, excepté la mono-oxyphile; par l'action de la soude elle résiste tandis que la granulation neutrophile disparaît, lorsque les cytoplasmes sont altérés, vitreux, et les noyaux montrent une plus faible chromophilie; par l'action des acides le résultat est identique ainsi que par l'action du chloroforme et du xylol.

Tous ces caractères nous prouvent que la granulation azurophile est strictement de réaction métachromatique neutrophile et oxyphobe et basophobe. Dans la granulation neutrophile il y aura une mono-neutrophilie pour tous ces colorants neutres, dans les granulations neutrophiles non mûres il y aura oxyphilie, dans la granulation du lapin et du cobaye il y aura amphi-oxyphilie; dans cette granulation non mûre il y aura une oxyphilie, dans la granulation éosinophile il y aura mono-oxyphilie, non mûre, elle sera amphobasophile; la granulation des Mastzellen sera monobasophile ou métachromobasophile, les noyaux amphobasophiles.

Ces affinités chromatiques sont expliquées par Pappenheim de la façon suivante : dans la granulation azurophile il y aura monoazurophilie spécifique, liaison physique d'éosinate d'azur; dans la granulation rouge pourpre brillant, liaison chimique des mono-azur et éosinate à groupes basiques diffus. Dans la neutrophile mûre il y aura liaison chimique du sel polyacide saturé, neutre, uni chimiquement, homogène, des groupes acides de la matière colorante neutre; dans la neutrophilie non mûre il y aura liaison des sels

monoacides neutres liés chimiquement au moyen des groupes acides; dans la granulation ampho-oxyphile et mono-oxyphile, il y aura oxyphilie pure, dans la granulation oxyphile non mûre amphobasophilie, liée les matières colorantes basiques neutres ou saturées polybasique à leur groupe basique; dans la granulation ampho-oxyphile, liaison des matières colorantes neutres acides ou alors non saturées monobasique à ses groupes acides; les granulations non mûres seront amphophiles.

Finalement, la morphologie ou l'origine de la cellule sanguine pourra-t-elle nous aider à différencier la granulation azurophile? Nous ne croyons pas comme l'ont déjà prétendu quelques auteurs, que cette morphologie puisse aider en quelque chose dans cette différenciation; seulement pourrait-on dire que la granulation azurophile est uniquement visible dans les cellules mononucléaires, tandis que les autres granulations peuvent être visibles dans des cellules polynucléaires et même dans des cellules mononucléaires lorsqu'elles sont jeunes et appartiennent aux organes hématopoiétiques. Pour Pappenheim et son école, la granulation des cellules mononucléaires qui se différencie dans le sens myéloïde portent une granulation grossière mate et violacée, la cellule lymphoïdocytaire portera toujours la granulation rouge brillant ainsi que les lymphocytes; la petite granulation fine violacée serait le propre des cellules monocytoïdes normales, lymphocytaires. Quant aux dualistes qui voient la genèse du globule blanc et sa morphologie d'une façon tout à fait différente, la découverte de la granulation azurophile les a obligés à de nouvelles hypothèses : beaucoup de ces dualistes croient que la granulation azurophile est seulement une granulation neutrophile propre des monocytes qui vont se transformer en polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, c'est-à-dire des cellules de transition. Nous ne voulons pas entrer dans la discussion de ces doctrines parce que ce n'est pas le but de

notre étude et d'autre part parce que nous sommes convaincu que la granulation azurophile n'apporte pas de preuves pour trancher cette question.

Nous constatons seulement que la granulation azurophile est une, qu'elle est propre aux cellules mononucléaires mais non à telle ou telle variété de ces cellules ; elle peut ne pas être visible dans un lymphocyte par exemple et pour cela le lymphocyte ne cesserait pas d'être lymphocyte. Ainsi la cellule monocyttaire, soit qu'il s'agisse de la cellule myéloïde ou de la cellule lymphoïde, pourra présenter ou non la granulation azurophile, soit la granulation rouge, soit la granulation violette, soit la granulation poussiéreuse, grossière, entourée ou non d'un halo acromophile, sans perdre pour cela son caractère morphologique ou d'origine. D'autre part une cellule pourra contenir cette granulation, soit dans un cytoplasme fortement basophile, faiblement basophile ou avec un atome d'oxyphilie. Aucun des chercheurs qui se sont occupés de la granulation azurophile n'a pu la constater dans des cellules de Turk ; nous l'y avons vue fréquemment quand ces cellules se présentaient avec la morphologie et l'affinité tinctoriale normales. Nous pouvons donc ajouter, que c'est seulement dans des cellules polynucléaires que nous n'avons pas trouvé la granulation azurophile, mais à cela près dans toutes les autres cellules sanguines ou d'autres tissus de l'homme, du lapin, du cobaye, de la souris blanche et de la grenouille.

Les raisons données par ceux qui nient la spécificité azurophile des granulations de cellules mononucléaires et celles qui affirment le contraire, sont si restreintes et si peu variées et de plus si peu basées sur des faits d'ordre expérimental, que sans aucun doute elles restent encore insuffisantes pour trancher la question et d'autre part elles ne permettent pas une longue discussion. Elles ont été basées sur quelques observations morphologiques et sont parties d'un point qui

n'est pas mieux élucidé : la genèse de la cellule sanguine. Les unisistes et dualistes ont voulu définir la granulation azurophile de la façon plus profitable à leur point de vue doctrinaire.

Nous avons notre opinion sur l'une et l'autre doctrine, mais nous avons écarté tout point de doctrine dans notre étude, cherchant seulement de nouveaux faits afin d'identifier nettement la dite granulation. Nous apportons déjà quelques faits d'ordre morphologique et d'autres d'ordre microchimique, nous ne croyons pas qu'ils soient suffisants pour une solution définitive, mais en continuant notre étude nous apporterons des faits nouveaux, d'un autre ordre, qu'on pourra voir dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE V

RÉPARTITION DES CELLULES A GRANULATIONS AZUROPHILES. VARIATIONS ET RAPPORTS

Dans ce chapitre nous étudierons les proportions dans lesquelles se trouvent les cellules qui contiennent la granulation azurophile dans le sang et autres tissus normaux et anormaux de l'homme adulte, de l'enfant et de quelques animaux de laboratoire.

Sang normal. — Les chiffres de la proportion dans laquelle se trouvent les différentes cellules sanguines à l'état normal, qui ont été donnés par les différents hématologistes, sont aussi variés que le nom des nombreux auteurs qui les ont donnés. En disant que ces différences de résultat numérique ont été dues souvent à la technique, nous ne prétendons pas dire une chose nouvelle.

Un examen fait dans la matinée, ne donne pas les mêmes résultats que 2 ou 3 heures après le repas de midi. Ce résultat n'est pas le même lorsqu'on fait le prélèvement de sang sur un individu en repos ou après un exercice musculaire, sur une femme à certaines périodes de sa vie, ou sur un enfant qui est impressionné par les préparatifs de cet examen. Chez les animaux de laboratoire les variations sont fréquentes et de là les résultats différents qu'on obtient dans certaines expériences. L'étalement du sang, la coloration et plusieurs autres manipulations influent aussi beaucoup sur le résultat obtenu.

Malgré tout, les chiffres des cellules sanguines à l'état normal, donnés par divers auteurs, ne sont pas très écartés (1). Dans les examens que nous avons faits, chez l'adulte de 18 à 45 ans, à 11 heures du matin, généralement nous avons trouvé, par millimètre cube : 6.400 à 8.000 globules blancs, dont polynucléaires ϵ de 58 à 69 p. 100. La moyenne que nous avons obtenue était la suivante : par millimètre cube 7.200, dont : polynucléaires ϵ 63, 32 p. 100, polynucléaires α , 2 p. 100, polynucléaires γ 0,56 p. 100, lymphocytes 27,06 p. 100, monocytes 5,83 p. 100, cellules indifférenciées 1,22 p. 100. Les écarts de ces chiffres que nous avons trouvés ont été, pour les polynucléaires ϵ 59 à 69 p. 100, pour les polynucléaires α 1 à 3 p. 100, pour les polynucléaires γ 0,40 à 0,65 p. 100, lymphocytes 22 à 38 p. 100, monocytes 3,5 à 7 p. 100, indifférenciées 0 à 3,04 p. 100.

En prenant des sujets qui présentent un équilibre leucocytaire qui rentre dans ceux que nous venons de donner, la granulation azurophile présente les chiffres qui nous donnons dans le tableau suivant :

Une simple étude de ce tableau nous permet de voir que la granulation azurophile se trouve dans un tiers environ des cellules mononucléaires, — dans un dixième par rapport à 100 globules blancs. Dans les micro-lymphocytes, on en trouve 1 sur 10 qui contient la granulation azurophile, — dans les microlymphocytes de la seconde forme où le cytoplasme est plus large et le noyau excentrique 1 sur 7 à granulations azurophiles, — dans les mésolymphocytes de la première forme à l'état normal, nous ne trouvons pas la granulation azurophile, — dans les mésolymphocytes de la seconde forme, presque la moitié contiennent cette granulation, — dans les monocytes de la première forme à noyau

(1) Lorsque nous parlons du sang normal, nous entendons le sang d'un sujet qui n'a pas de tares antérieures et qui est dans un état de santé actuelle parfait.

TABLEAU III

Homme adulte normal de 18 à 45 ans				Ecartis possibles de la normale moyenne					
GLOBULES BLANCS PAR M/M ³ 7.200				p. 0/0	p. 100	mononucléaires	RAPPORTS	PAR M/M ³	
Microlymphocytes { 1 ^{re} forme.				0.52	1.50		9.12	37.44	
" { "				5.65	15.00			406.80	
" { 2 ^e "				1.12	3.00			80.64	
" { "				6.46	16.75		15.18	465.12	
Mésolymphocytes { 1 ^{re} "				0.00	0.00		0	0.00	
" { "				1.97	5.50			141.84	
" { 2 ^e "				5.13	17.00		47.88	369.36	
" { "				6.21	18.50			447.12	
Monocytes { 1 ^{re} "				0.09	0.50		9.09	6.48	
" { "				1.18	5.00			81.96	
" { 2 ^e "				3.17	9.50		69.09	228.24	
" { "				1.39	4.25			100.08	
Indifférenciés { "				0.42	1.50		42.85	30.24	
" { "				0.80	2.00			57.60	
Total de mononucléaires {				10.45	33			752.40	
" { "				23.66	67			4703.52	
Polynucléaires neutrophiles				63.32				4559.04	
" mono-oxiphiles				2.00				144.00	
" basophiles				0.56				40.32	
Total de polynucléaires				65.88				4743.36	
" mononucléaires				34.11				2455.92	

Note. — Signification des abréviations et des caractères dans nos tableaux.

ζ azurophiles.

O anazurophiles.

ε neutrophiles.

α oxyphiles.

γ basophiles.

0/0 rapporté à 100 globules blancs.

p. 100 rapporté à 100 mononucléaires.

Rapport : " " cellules de la même forme.

légèrement excentrique, presque ovale, à cytoplasme étroit et de basophilie homogène, on trouve à peu près 1 sur 10 porteurs de la granulation, tandis que dans les monocytes de la seconde forme, sur 100 de ces cellules 69 à 70 la contiennent. Dans les cellules indifférenciées, on trouve, parfois, une petite granulation qui n'est pas la vraie granulation azurophile et qui peut être confondue facilement avec elle. Elles se trouvent dans une proportion très variable, toutefois sur 100 de ces cellules, il y en a 40 environ qui peuvent la contenir.

Si nous considérons maintenant les chiffres donnés dans le petit tableau annexé au tableau n° 3, chiffres obtenus des sujets normaux, nous pouvons voir également que dans la proportion des mononucléaires à granulations azurophiles, par rapport à 100 globules blancs, il y a des écarts de : 9.48 p. 100 à 11.68 p. 100, c'est-à-dire une différence de 2.20 p. 100; par rapport à 100 cellules mononucléaires, la différence maximum est de 6 p. 100. Dans la quantité globale par millimètre cube, les différences ne dépassent pas de 100 à 150. Dans toutes ces cellules, soit par rapport à 100 globules blancs ou à 100 cellules mononucléaires, ou à 100 mononucléaires de la même forme, il existe toujours un rapport presque semblable, ou de si petits écarts, qu'ils ne méritent pas d'être pris en considération.

L'explication de toutes ces différences est très facile, en suivant les chiffres donnés des cellules polynucléaires, ou des cellules par millimètre cube de sang. En tout cas, en faisant des moyennes de tous ces chiffres, nous voyons qu'ils sont presque égaux à la moyenne que nous avons donnée comme moyenne type de l'homme adulte normal. D'autre part, nous pouvons constater que, s'il existe des écarts notables entre les chiffres de l'un ou l'autre sujet normal, ces chiffres ne s'écartent pas beaucoup de la moyenne. En prenant, par exemple huit sujets normaux (au sens le plus strict), nous

trouvons que trois d'entre eux présentent $1/3$ exactement des cellules mononucléaires à granulations azurophiles, les cinq autres de 1 à 3 plus ou moins de $1/3$. D'autre part, étant donné que ces chiffres sont les seuls qui ne sont pas influencés par les autres, résultant de la proportion des cellules polynucléaires, on peut les accepter comme presque constants et ils permettent de fixer un chiffre fixe du nombre et rapport des cellules à granulations azurophiles, dans une image sanguine telle que nous la considérons comme strictement normale. Si l'on trouve que les cellules non différenciées à granulation azurophile peuvent donner des erreurs, on peut les supprimer, cela ne donnera pas un changement notable, forcément ce sont des cellules qu'il faudra alors comprendre dans les mésolymphocytes ou plus exactement dans les monocytes.

De toute façon, nous avons établi et nous donnons l'image azurophile de notre tableau, comme une image type de l'homme adulte normal, en nous basant dans les images obtenues sur 10 sujets normaux qui ne présentaient pas de différence appréciable dans sa formule sanguine, pas plus que dans la quantité des cellules contenues dans un millimètre cube.

La formule leucocytaire de la femme ne paraît pas être différente de celle de l'homme, excepté dans certaines périodes de sa vie génitale, par exemple, pendant la menstruation. A ce moment, il y a diminution du nombre total des globules blancs par millimètre cube, diminution qui sera suivie d'une augmentation les jours suivants. Sfemein donne une augmentation de 1.000 à 2.000 globules blancs; Heyem, Loeper constatent une diminution.

Chez les vieillards de 67 à 81 ans, Dobrivici et Jolly signalaient une augmentation des cellules polynucléaires, Duperri et Cadet disent qu'il n'existe aucune différence avec l'adulte, et Etienne et Perrin signalent une augmentation totale de

5.600 à 12.000 par millimètre cube, avec une moyenne chez l'homme de 8.680, chez la femme de 7.371. Beredska, Courmont et Montagart trouvent 70 à 75 p. 100, Dobrivici et Jolly donnent le même chiffre.

Dans tous les cas, chez la femme hors de sa période génitale, la différence avec le chiffre de l'homme n'est pas sensible et chez les vieillards le chiffre total n'est pas différent, la proportion des cellules polynucléaires est seule augmentée.

La cellule à granulations azurophiles, dans ces deux cas, n'est pas sensiblement augmentée en nombre, soit par millimètre cube, soit dans ses proportions, par rapport à 100 globules blancs ou à 100 cellules mononucléaires ; quelque différence que nous ayons pu observer, nous l'avons trouvée aussi chez des sujets adultes et la moyenne qu'on peut faire chez les vieillards et la femme apparaît identique à celle de l'homme adulte. Toutefois, il faut observer que les chiffres proportionnels chez la femme et chez les vieillards se rapprochent généralement des chiffres minima de l'homme adulte normal.

Variations physiologiques. — Voyons si chez un même sujet, à formule leucocytaire normale, la proportion des cellules à granulations azurophiles varie d'après les variations qu'on peut observer dans son image sanguine, dans diverses périodes.

Nous savons que Jolly, Leredde et Loeper, Dumont, donnent des changements qui ne dépassent pas 6 p. 100 et 3.8 p. 100, surtout dans les cellules polynucléaires. Les sujets que nous avons pris pour notre observation ont été soumis à notre surveillance directe, et ont suivi un même régime de vie. Nous avons pris des sujets normaux et des sujets anormaux, mais chez ceux-ci, aucune cause ne pouvait changer les images sanguines. Le tableau donnera ces variations :

L'analyse du tableau précédent montre que, tandis que les

TABLEAU IV

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES		M : 19 ANS ANORMAL		MLE : 28 ANS ANORMAL		MME : 32 ANS ANORMAL		M : 31 ANS NORMAL		MLE : 25 ANS NORMAL	
		1 ^{er} exam.	1 mois après	1 ^{er} exam.	2 mois après	1 ^{er} exam.	3 jours après	1 ^{er} exam.	2 jours après	1 ^{er} exam	4 jours après
Microlymphocytes	ζ 1 ^{re} forme	1	0	2	0	1	2	0	0	0	0
Rapport :	ζ 0 —	10	2	13	10	32	28	7	9	12	11
Microlymphocytes	ζ 2 ^e	4	0	43.3	0	3	6.06	0	0	0	0
Rapport :	ζ 0 —	17	2	2	3	1	3	3	5	2	1
Mésolymphocytes	ζ 1 ^{re}	19.04	15	4	17	8	14	14	18	14	14
Rapport :	ζ 0 —	0	11.76	33.3	15	11.1	17.64	17.64	21.73	12.5	6.66
Mésolymphocytes	ζ 2 ^e	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Rapport :	ζ 0 —	0	100	12	12	6	5	8	11	10	12
Mésolymphocytes	ζ 2 ^e	10	20	12	12	0	0	0	8.33	0	0
Rapport :	ζ 0 —	16	19	42	29	16	16	17	15	20	20
Monocytes	ζ 1 ^{re}	38.46	51.28	22.2	29.26	23	16	24	20	19	24
Rapport :	ζ 0 —	3	3	0	2	41	50	41.46	42.85	51.28	45.45
Monocytes	ζ 2 ^e	75	7	0	1	0	0	1	1	2	0
Rapport :	ζ 0 —	46	30	0	66.6	0	0	50	33.3	33.3	3
Indifférenciés	ζ 0 —	94.11	76.47	5	9	10	5	16	11	13	7
Total de mononucéaires	ζ 0.0	41	7	100	81.81	83.33	55.55	88.88	84.61	76.47	72.77
Polynucléaires	ζ 0.0	10	6	2	3	1	2	2	2	4	2
Polynucléaires	ζ 100	15.42	16.9	41.30	42.67	0	8.44	44.56	10.40	8.49	40.44
Polynucléaires	ζ 0.0	18.53	19.97	36.93	36.07	19.86	21.73	48.78	17.97	15.10	18.07
Polynucléaires	ζ 100	45	46	23	26	29	28	38	36	36	36
Polynucléaires	ζ 0.0	907	980	688	785	649	624	809	747	679	709
Polynucléaires	ζ 0.0	63.97	59.40	45.36	46.82	65.37	64.95	67.27	68.53	74.13	69.69
Polynucléaires	ζ 0.0	2.35	3.68	5.94	4.38	6.92	4.83	2.42	3.37	1.64	2.16
Globules blancs par mm ³	α el γ 0/0	3.858	3.445	2.767	2.902	5.098	4.806	4.708	5.071	5.930	4.878
Globules blancs par mm ³	α el γ 0/0	6.000	5.800	6.100	6.200	7.800	7.400	7.000	7.400	8.000	7.000

pourcentages des cellules polynucléaires chez un même individu s'écartent de 6 à 7 p. 100 et que le nombre total n'est pas très différent, les pourcentages des cellules à granulations azurophiles, surtout par rapport à 100 globules blancs, ne s'écartent pas non plus beaucoup. Nous trouvons une différence de 1.80 p. 100 chez un même individu à diverses périodes, pendant des jours et des mois; par rapport à 100 cellules mononucléaires, la différence maxima est de 3 p. 100; par millimètre cube il y a un nombre de cellules à granulations azurophiles presque constant, on trouvera seulement une différence de 70 à peu près. Cependant, on peut voir, dans les cellules polynucléaires à granulations neutrophiles, dans deux cas, un écart sensible, tandis que dans les cellules à granulations azurophiles, dans ces deux cas, le nombre reste presque invariable. Un individu qui ne présente pas dans son image sanguine des mésolymphocytes à granulations azurophiles, à une autre époque ne les présentera pas non plus. Lorsqu'il a 45 p. 100 de mésolymphocytes de la seconde forme et 80 p. 100 de monocytes de la seconde forme à granulations azurophiles, il pourra avoir 50 p. 100 dans une autre période ou 85 p. 100 si ce sont des monocytes; dont une différence possible de 5 p. 100.

Ajoutons que sur 100 cas, on peut seulement en trouver 16 avec différences sensibles (cas anormaux) ce qui ne constitue pas un fait suffisant pour établir que la proportion des cellules à granulations azurophiles dans le sang de l'homme est variable d'un jour à l'autre, lorsque le sujet continue à être dans un état fonctionnel normal.

Enfance. — Courmont et Montagart ont trouvé que chez l'enfant le nombre de globules blancs par millimètre cube à la naissance atteint 15 à 20.000; au 5^e jour 9 à 10.000, à 8 mois 14 à 20.000, à 15 mois 18.000, à 5 ans 8 à 9.000, à 10 ans 7.800 à 8.500 et à partir de 11 ans un chiffre égal à celui de l'adulte. La formule leucocytaire trouvée par ces

auteurs est marquée par un fort pourcentage de cellules polynucléaires neutrophiles à la naissance, suivi d'une augmentation du pourcentage de lymphocytes et d'autres cellules mononucléaires jusqu'à 12 ou 15 ans. Heyem donne pour les nouveau-nés 18.000 globules blancs par millimètre cube, pendant les deux premiers jours, chiffre qui reste stationnaire pendant la période de diminution du poids de l'enfant, en descendant après de 4 à 6.000 au 3^e jour. Rieder et Dacosta ont trouvé les mêmes résultats que Courmont et Montagart, Schiff donne le chiffre de 10 à 56.000 pendant les premiers jours, mais ce dernier chiffre se constate lorsqu'il y a excès de nourriture ou des troubles digestifs chez l'enfant.

Max Carlsinger, Courdolin donnent : jusqu'au 12^e jour, 60 à 70 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, et une augmentation de lymphocytes à partir du 8^e au 10^e jour. Jolly signale qu'à partir du 4^e jour au 5^e jour, les polynucléaires se trouvent dans la proportion de 40 p. 100 : à la naissance, il a trouvé un chiffre plus élevé. Courmont et Montagart ont trouvé de 1 à 12 ans : 50 p. 100. Enfin, tous les hématologistes sont d'accord dans ces résultats en ce qui concerne l'augmentation des cellules polynucléaires à la naissance, une mononucléose à partir du 3^e à 6^e jour et une augmentation totale de globules blancs par millimètre cube jusqu'à l'âge de 8 à 10 ans.

Dans le tableau suivant nous donnons les chiffres que nous avons trouvés chez l'enfant depuis 36 heures après la naissance jusqu'à 8 à 10 ans; ils ne diffèrent pas de beaucoup des chiffres donnés par d'autres chercheurs. Nous avons établi ce tableau en prenant la moyenne de 6 à 8 sujets pour chaque âge. D'autre part nous avons choisi des enfants normaux, sans aucun trouble morbide, aidés en cela par le courtois accueil que nous avons rencontré à la Clinique d'accouchement Baudelocque.

En observant séparément dans le tableau précédent les

TABLEAU V

POURCENTAGES RAPPORTÉS. A 100 MONONUCLÉAIRES	36 HEURES APRÈS NAISSANCE	6 JOURS APRÈS	8 MOIS	5 ANS	8 ANS
Microlymphocytes } ζ 1 ^{re} forme	0	0	1	0	0
— } 0 — —	8.5	7.5	20.5	14.	13
Rapport :	0	0	4.65	0	0
Microlymphocytes } ζ 2 ^e —	1.5	2	3.5	2.5	2
— } 0 — —	33	31.5	27.	25	20
Rapport :	4.34	5.97	11.47	9.10	9.09
Mesolymphocytes } ζ 1 ^{re} —	0	0	0	0	0
— } 0 — —	1	3	5	6.5	7
Rapport :	0	0	0	0	0
Mesolymphocytes } ζ 2 ^e —	7.5	9.5	9	11	11
— } 0 — —	24	22	19	24	18
Rapport :	23.8	30.15	32.42	31.42	37.93
Monocytes } ζ 1 ^{re} —	0.5	1	0	0	1
— } 0 — —	4.5	9	5	4	4
Rapport :	10	10	0	0	20
Monocytes } ζ 2 ^e —	6.5	6	3	6.5	9
— } 0 — —	0.5	1.5	1	2.5	5
Rapport :	98.85	80	75	72.2	64.3
Indifférencies } ζ 1 ^{re} —	1	1	0.5	1	2
— } 0 — —	5.	4.5	5.55	2	8
Cellules jeunes divers ζ .	0.5	0	.	0	.
— — — 0.	6.	1.5	.	1	.
Total de mononucléaires ζ 0/0	4.49	8 35	8 32	8.15	10.43
— — — 0	21.21	34 54	40.74	31.84	31.51
— — — ζ 100	17.5	19.5	17	21	25
— — — ζ mm ³	628	793	1.464	733	792
Polynucléaires ϵ 0/0.	71.0	55.77	49.21	57.2	53.13
— α et γ 0/0	3.16	1.30	1.6	2.77	5.0
— ϵ mm ³	9.951	5.298	6.890	5.148	4.038
Globules blancs par mm ³	14.000	9.500	14.000	9.000	7.600

différents âges de l'enfant, on peut constater qu'à la naissance les polynucléaires neutrophiles augmentent de 10 p. 100; le nombre total des globules blancs par millimètre cube est presque le double de celui de l'adulte normal; les cellules mononucléaires sans granulations, sont relativement diminuées de 2 p. 100; par millimètre cube elles sont augmentées. D'autre part, la légère diminution de 2 p. 100 de ces cellules a porté sur les microlymphocytes.

En considérant maintenant la granulation azurophile, on trouve que, par rapport à 100 globules blancs il y a 5 p. 100 des mononucléaires à granulations azurophiles, au lieu de 10 p. 100; par rapport à 100 mononucléaires au lieu de $\frac{1}{3}$ comme chez l'adulte, $\frac{1}{6}$ à peu près et par rapport à 100 cellules polynucléaires 6 p. 100 au lieu de 16. 5 p. 100, c'est-à-dire que l'augmentation des cellules polynucléaires correspond à peu près à une diminution proportionnelle des cellules à granulations azurophiles. Toutefois, le nombre de cellules à granulations azurophiles par millimètre cube est égal à celui de l'adulte normal. En ce qui concerne le rapport des cellules mononucléaires à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété, nous trouvons que la diminution porte sur les cellules lymphocytaires. Parmi les cellules jeunes, 8, 33 p. 100 présentaient la granulation azurophile.

Si nous prenons l'enfant 6 jours après sa naissance, nous trouvons déjà que les cellules mononucléaires prédominent et la formule leucocytaire commence ainsi à être intervertie : au lieu d'avoir 10 p. 100 de polynucléaires neutrophiles de plus que chez l'adulte, il en a 10 p. 100 de moins et naturellement ceci est compensé par l'augmentation des cellules mononucléaires. Par millimètre cube le nombre des globules blancs, bien que plus grand, ne s'écarte pas beaucoup du chiffre normal de l'adulte. Nous voyons que le pourcentage, rapporté à 100 globules blancs et à 100 mononucléaires est moindre que chez l'adulte en ce qui concerne les cellules à granulations azurophiles; par millimètre cube le nombre reste à peu près le même que chez l'adulte. Le plus essentiel de tous ces chiffres est que, malgré la diminution relative des cellules à granulations azurophiles, leur nombre par millimètre cube ne varie pas. Les rapports entre les cellules mononucléaires à granulations azurophiles et sans granulations, de la même

forme, commencent à changer dans les microlymphocytes ; c'est-à-dire que les proportions entre ceux-ci augmentent et diminuent entre les monocytes.

Chez l'enfant à 8 mois, il y a des variations notables. Le nombre total des globules blancs est égal à celui de la naissance; c'est-à-dire double de celui de l'adulte; mais à cet âge l'augmentation ne porte pas sur les seuls polynucléaires, mais également sur les mononucléaires (presque exactement 50 p. 100 de chacun). Les cellules à granulations azurophiles restent dans les mêmes proportions relatives, seulement on note une petite variation dans les proportions par rapport à 100 mononucléaires, qui seront presque la moitié de l'adulte; par millimètre cube l'augmentation des cellules à granulations azurophiles est assez sensible; il y en aura plus de 300 que chez l'adulte. Ce chiffre, comme on peut voir, est la conséquence de l'augmentation totale des globules blancs, puisque les chiffres relatifs, comme nous avons dit, restent invariables. En ce qui concerne les rapports entre cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété, nous voyons qu'ils se rapprochent de ceux de l'adulte, toujours plus grande encore la proportion entre les monocytes, moins dans les mésolymphocytes et microlymphocytes.

A l'âge de 5 ans, la formule leucocytaire et la quantité totale par millimètre cube, est presque égale à celle de l'enfant 6 jours après sa naissance. Les cellules polynucléaires neutrophiles restent encore en moindre quantité et les mononucléaires en quantité plus élevée. Les cellules à granulations azurophiles reviennent par millimètre cube au chiffre normal de l'adulte; par rapport à 100 globules blancs, à l'âge précédent, et par rapport à 100 cellules mononucléaires, de la même façon; c'est-à-dire à un taux presque égal à tous les âges précédents. Les rapports des cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles

suivent toujours en s'approchant de ceux de l'adulte, on peut voir ce rapprochement dans les proportions des mésolymphocytes de la seconde forme, dans les monocytes de la seconde forme et les cellules jeunes ne présentent pas la granulation azurophile.

A l'âge de 8 ans l'équilibre leucocytaire, quoique voisin de celui de l'adulte, présente encore une légère augmentation dans les cellules mononucléaires (40 p. 100 au lieu de 30 p. 100); par millimètre cube le nombre des polynucléaires neutrophiles est égal, et naturellement celui des mononucléaires est plus grand. Malgré ces variations, le nombre des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube reste à peu près invariable, depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte. La proportion de ces cellules rapportée à 100 globules blancs donne un chiffre égal déjà au chiffre de l'adulte et est seulement de 2 p. 100 supérieur aux précédents. Entre les cellules de la même variété mononucléaire, celles qui présentent la granulation azurophile se trouvent dans une proportion plus grande dans les mésolymphocytes; dans toutes les autres cellules les proportions ne sont pas différentes.

En observant l'ensemble du tableau on peut voir en définitive que les cellules à granulations azurophiles chez l'enfant se trouvent par millimètre cube de sang, dans la même quantité que chez l'adulte, mais dans la formule leucocytaire on peut voir que ces proportions sont inférieures de 2 à 5 p. 100 environ rapportées à 100 globules blancs et de 16 à 8 p. 100 rapportées à 100 cellules mononucléaires.

Jeûne et alimentation. — Les variations de la quantité des globules blancs par millimètre cube, ainsi que celles de ces pourcentages ont été suffisamment bien étudiées par divers auteurs. Vanstenbeerghe et Breton surtout, ont étudié et publié de longs articles (1905) traitant toutes les questions suscitées par la leucocytose digestive. Depuis 1850, Nasse

TABLEAU VI

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES		H. 47 ANS ANORMAL		H. 36 ANS ANORMAL		H. 18 ANS ANORMAL		MLLE 16 ANS ANORMAL		H. 31 ANS NORMAL	
		à jeune	digestion	à jeune	digestion	à jeune	digestion	à jeune	digestion	à jeune	digestion
Microlymphocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \text{ forme} \\ 0 \end{array} \right\}$	0	1	3	1	0	1	2	0	1	0
Rapport :		9	9	15	10	45	40	21	10	7	7
Microlymphocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{2}^{\circ} \\ 0 \end{array} \right\}$	0	10	16.6	9.09	0	9.09	8.7	0	12.5	0
Rapport :		3	4	9	9	2	4	3	3	4	3
Mésolymphocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \text{ forme} \\ 0 \end{array} \right\}$	18	29	25	32.14	19	17	23	17	19	14.
Rapport :		14.28	16.66	26.47	32.14	9.52	19	11.53	15	17.4	17.67
Mésolymphocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{2}^{\circ} \\ 0 \end{array} \right\}$	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Rapport :		0	0	0	0	1	0	11	12	10	8
Mésolymphocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	9	41	13	11	19	10	14.	12	19	17
Rapport :		12	12	5	9	22	16	18.	29	19.	24.
Monocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	42.8	47.8	72.2	55	46.3	38.46	43.75	29.29	50.	41.46
Rapport :		2	4	2	3	1	3	0	2	1	1
Monocytes	$\left\{ \begin{array}{l} \text{2}^{\circ} \\ 0 \end{array} \right\}$	2	3	4	4	9	4	1	1	2	1
Rapport :		50	57.1	33.3	42.8	40	75	0	66.6	33.3	50
Indifférenciés	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	19.	19	10	15	7	16	3	9	10	16
Total de mononucéaires	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	65.57	76	66.6	88.2	87.5	94.1	75	81.8	83.3	88.8
Polynucéaires	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	4	3	2	4	7	8	1	1	1	1
Globules blancs par mm ³	$\left\{ \begin{array}{l} \text{1}^{\text{re}} \\ 0 \end{array} \right\}$	17.43	16.3	12.65	12.42	17.85	14.43	12.6	12.67	11.08	11.56
		25.0	17.0	17.76	14.58	30.83	19.52	42.3	36.0	22.57	18.70
		41	49	41	46	37	42	23	26	36	38
		802	896	809	844	987	960	705	798	709	809
		56.6	64.66	66.36	67.83	46.85	63.97	37.91	46.82	63.28	67.27
		0.84	2.0	3.18	5.13	4.82	2.35	7.34	4.38	2.94	2.82
		2.603	3.586	4.247	4.612	2.576	4.349	2.423	2.949	4.000	4.708
		4.600	5.500	6.400	6.800	5.500	6.800	5.600	6.300	6.400	7.000

signalait pour la première fois la leucocytose digestive et nombreux furent les travaux qui succédèrent en donnant presque tous comme conclusion la vérité de ce fait, même que plusieurs chercheurs comparaient cette leucocytose à celle observée en dehors des périodes digestives.

Après cette constatation restait une autre question : celle d'établir si la leucocytose digestive s'effectuait aussi bien chez l'enfant, les vieillards, adultes, anormaux et avec n'importe quel régime alimentaire. Les nombreux chercheurs qui se sont occupés de cette question, les uns donnant une influence à l'état normal ou à l'état anormal de l'organisme, les autres au régime, d'autres encore à la digestion et à l'espèce leucocytaire qui portait cette augmentation, sont d'accord, comme on peut voir d'après le travail de Vanstenbeerghe et Breton, sur ce point : que la leucocytose digestive est un fait certain et qu'elle se produit deux heures après le repas, que d'autre part, elle n'a aucune relation avec la nature des aliments ingérés, et qu'on la constate chez l'homme normal, comme chez les malades, excepté dans certains états gastriques.

Dans notre étude sur la granulation azurophile, pendant la période digestive de l'homme adulte normal ou malade, nous avons pu constater qu'en réalité il existe deux heures après le repas du midi une augmentation des cellules sanguines, par rapport à la quantité qu'on observe chez le même individu à jeun ; nous ne pouvons pas faire rentrer dans ce chapitre une explication de cette augmentation et nous ne présentons dans le tableau n° VI que le résultat numérique obtenu sur des sujets normaux et anormaux, en faisant le prélèvement du sang avant toute alimentation le matin, et deux heures après le repas du midi.

En étudiant notre tableau on peut constater le fait déjà mentionné de l'augmentation totale des globules blancs pendant la période digestive, soit chez des sujets normaux, soit

chez des sujets malades; on constatera aussi que cette augmentation atteint 500 dans quelques cas, dans d'autres cas 1.000 environ par millimètre cube, portée surtout sur les polynucléaires; sur nos 5 exemples, dans 4 cas les cellules à granulations azurophiles pourtant ne montrent pas une augmentation par millimètre cube, ce n'est que dans un cas que nous pouvons constater une augmentation de 100 qui n'est pas en réalité une augmentation appréciable; les pourcentages des cellules mononucléaires à granulations azurophiles rapportés à 100 mononucléaires sont aussi presque semblables, la plus grande variation est de 8 p. 100 dans un seul cas; rapportés à 100 globules blancs les pourcentages restent aussi semblables ou plus petits après la digestion, comme conséquence de l'augmentation des cellules polynucléaires. Les variations relatives des chiffres entre les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles sont plus marquées et on voit toujours, dans les 5 exemples que nous donnons, que pendant la période digestive la proportion des cellules mononucléaires sans granulations azurophiles est moindre pendant que la proportion de celles qui la contiennent reste presque invariable.

Si nous examinons maintenant les différentes proportions de cellules mononucléaires à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété, nous trouverons des variations inconstantes tant dans une variété de cellules lymphocytaires que dans une autre de cellules monocytaires. On peut résumer ce tableau en disant que la cellule à granulations azurophiles ne souffre aucune modification dans ses proportions, ni dans ses quantités par millimètre cube pendant la période digestive.

Gestation. — Nos recherches ont été faites chez des femmes normales dans la période de gestation (9^e mois), chez des primipares et chez des multipares.

Rieder signale une augmentation des globules blancs chez

TABLEAU VII

Femme (9 ^e mois, gestation) GLOBULES BLANCS PAR M/M ³ 12.000.				0/0	100	RAPPORT	m/m ³
Mycolymphocytes	ζ 1 ^{re} forme.			0.54	2	11.17	64.8
—	0 — —			3.94	15		472.4
—	ζ 2 —			1.63	6	23.52	195
—	0 — —			5.34	18.5		640
Mesolymphocytes	ζ 1 ^{re} —			0.27	1	20	32
—	0 — —			0.16	4		127
—	ζ 2 ^e —			3.02	11	61.11	362
—	0 — —			1.92	7		230
Monocytes	ζ 1 ^{re} —			0.27	1	50	32
—	0 — —			0.27	1		577
—	ζ 2 ^e —			4.81	17.5	97.2	16
—	0 — —			0.14	0.5		180
Indifférenciés	ζ			1.50	5.5	61.11	117
—	0			0.98	3.5		32
Cellules jeunes	ζ			0.27	1	22.22	32
—	0			1.26	3.5		150
Total de mononucléaires	ζ			12.31	46.5		1477
—	0			14.94	53.5		1792
Polynucléaires	ε			71.32			8558
—	α			0.94			112
—	γ			0.48			57
Total de polynucléaires.				72.74			8728
— de mononucléaires.				27.25			3270

SUJETS	0/0 ζ	100 ζ	m/m ³ ζ	0/0 ε	0 0 α	0 0 γ	GLOB. BLANCS. m/m ³
Femmes 9 ^e mois gestation.							
1	11.08	41	1140	72.08	1.04	0.54	12.900
2	11.57	46	1457	77.26	2.51	0	12.600
3	10.30	49	1339	74.94	3.15	0.84	13.000
4	14.4	52	1584	70.55	0.83	0.83	11.000
5	10.93	47	1367	73.6	2.83	0.47	11.900
Femme multipare (9 ^e mois).							
EXEMPLE	10.52	44	1052	73.33	2.16	0.39	10.000

la femme dans la période de gestation, qui atteint comme moyenne 13.000 et davantage; cette augmentation porte sur les polynucléaires et commence au 4^e mois. Rouselacroix et Benoit qui se sont occupés aussi de cette étude, ont trouvé que chez les primipares les leucocytes augmentent considérablement : 12 à 20.000 en moyenne, par millimètre cube, pas plus de 12.000 chez les multipares, l'augmentation des polynucléaires sera pour ces auteurs de 85 à 95 p. 100 chez les primipares; de 65 à 75 p. 100 chez les multipares. Ecker, Wild, Zangmeister et Wagner ont constaté la même augmentation; mais ces derniers en donnent les chiffres de 7.500 à 15.000 par millimètre cube; Cabot dans trois cas trouve 35 à 37.000; Carton 8 à 15.000. Les résultats obtenus par nous sont exposés dans le tableau n° VII, qui donne la moyenne sur 10 femmes dans le 9^e mois de gestation normal. Dans un petit tableau annexé au grand, figurent les variations que nous avons trouvées dans divers cas.

D'après ce tableau on peut constater que l'image sanguine de la femme dans le 9^e mois de la gestation est semblable à l'image sanguine du nouveau-né, excepté en ce qui concerne les cellules à granulations azurophiles. On constate aussi des cellules leucoblastiques, promyélocytaires, des métamyélocytes et des cellules lymphoïdes dans leur état primitif tel qu'on le constate chez l'enfant.

Le pourcentage des cellules polynucléaires est environ de 10 p. 100 plus élevé que celui de l'homme normal; leur nombre par millimètre cube, presque le double, semblable aussi à celui du nouveau-né; le chiffre des cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, bien que relativement moindre par millimètre cube, est à peu près normal. Les cellules à granulations mono-oxyphiles présentent cette même variation et au total le chiffre des globules blancs par millimètre cube est moins du double de celui de l'homme.

Le nombre des cellules à granulations azurophiles, au

contraire de chez l'enfant, augmente; le pourcentage et le nombre par millimètre cube se trouve dans les chiffres suivants : par rapport à 100 globules blancs, 1,86 p. 100 de plus que chez l'homme, chiffre qui ne s'écarte pas beaucoup de celui qu'on trouve dans quelques cas normaux; rapporté à 100 cellules mononucléaires le pourcentage est assez élevé : il y en a 13,5 p. 100 de plus; tandis que les cellules sans granulations azurophiles présentent une différence seulement de 6 p. 100. Par millimètre cube l'augmentation est considérable : le nombre est presque le double de celui de l'homme normal.

Nous voyons donc que, chez la femme pendant la gestation, il existe en réalité une augmentation du nombre des cellules à granulations azurophiles, contrairement à ce qui arrive chez l'enfant, avec les mêmes proportions de cellules à granulations neutrophiles.

Si nous étudions maintenant le rapport des cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même forme, nous trouvons que, tandis que les microlymphocytes et les mésolymphocytes ne sont pas sensiblement augmentés, le rapport entre les monocytes est encore plus grand, de 40 ou de 30 p. 100. Les cellules leucoblastiques se présentent de la même façon que chez le nouveau-né, seulement il est plus fréquent de trouver dans ces cellules la granulation azurophile.

En passant à l'autre tableau, on constate que les écarts qu'on peut trouver d'une femme à l'autre ne sont pas sensibles, ce qui permet de faire une moyenne telle que nous l'avons donnée : par millimètre cube les écarts ne sont que de 100 à 200.

Si nous observons maintenant les femmes au neuvième mois de la gestation, et si ces femmes sont des multipares, nous pouvons voir que par rapport à 100 cellules mononucléaires le chiffre de celles qui contiennent la granulation azurophile

est presque semblable à celui de la femme primipare, tandis que les cellules polynucléaires sont aussi à peu près dans la même quantité relative et par millimètre cube dans un nombre moindre.

Après l'accouchement. — L'augmentation considérable des globules blancs qui se présente au moment de l'accouchement est un fait constaté par presque tous les hématologistes.

On trouve souvent de 25 à 30.000 par millimètre cube et cette exagération s'observe au moment de la délivrance, en revenant à la normale après quelques heures ou quelques jours (Rieux), Rieder, Sangemeister, Wagner, Rouslacroix et Benoit ont étudié ce changement; Kocina et Ecker ont donné une augmentation, au moment du travail, de 10 à 18.000; Sangemeister, Wagner : 26 à 29.000; Carter : 17 à 28.000 et chez la femme multipare de 9 à 23.000, Hibbart et While signalent que la plus grande augmentation se trouve au moment de la délivrance et revient à la normale du 10^e au 14^e jour; Carton trouve que cette augmentation cesse entre la 24^e et 46^e heure après la délivrance; mais il convient que le chiffre reste élevé pendant 5 jours. Rouslacroix et Benoit trouvent qu'elle cesse entre le 2^e et le 10^e jour et au 12^e jour le nombre est à peu près normal. D'autre part la plupart de ces auteurs constatent aussi, que l'augmentation porte sur les polynucléaires neutrophiles; 85 à 95 p. 100; pendant l'involution utérine, à partir du 7^e à 8^e jour, l'installation d'une mononucléose.

Parmi les femmes que nous avons examinées il y avait des primipares et des multipares, toutes en état normal, nous avons pu établir une moyenne que nous donnerons dans le tableau suivant. Chez les femmes primipares, après l'accouchement, nous avons fait nos recherches : quelques heures après, 2, 4, 6 à 8 jours et un mois.

On peut constater d'après ce tableau quelques faits assez

TABLEAU VIII

FEMME PRIMIPARE.		DELIVRANCES		2 JOURS APRES L'ACCOUCHEMENT		4 JOURS APRES		6 A 8 HUIT JOURS APRES		30 JOURS APRES		FEMME MULTIPARE 4 JOURS APRES L'ACCOUCHEMENT		7 JOURS APRES	
POURCENTAGE RAPPORTE A 100 MONONUCLEAIRES															
Microlymphocytes	{ 1 ^{re} forme	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rapport :	{ 2 ^e	8	22	13	18.5	17	17	18.5	17	17	17	22	22	24	24
Microlymphocytes	{ 2 ^e	20	4.34	7.14	5.12	5	5	5.12	5	5	5	4.34	4.34	14.38	14.38
Rapport :	{ 1 ^{re}	7	5	5	4.5	5	5	4.5	5	5	5	8	8	7	7
Mésolymphocytes	{ 1 ^{re}	41	10	17	16	17	17	16	16	13.51	13.51	23.5	23.5	21.5	21.5
Rapport :	{ 2 ^e	38.88	33.33	22.72	21.95	22.72	22.72	21.95	21.95	0	0	25.4	25.4	24.85	24.85
Mésolymphocytes	{ 2 ^e	3	0	0	0.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0.5	0.5
Rapport :	{ 1 ^{re}	0	1	3	0	3	3	0	0	1	1	1	1	2	2
Mésolymphocytes	{ 1 ^{re}	10	0	0	100	0	0	100	100	0	0	0	0	20	20
Rapport :	{ 2 ^e	2	11	14	16	14	14	16	16	21	21	13.5	13.5	10.5	10.5
Monocytes	{ 1 ^{re}	83.33	67.64	57.57	54.92	57.57	57.57	54.92	54.92	34.37	34.37	61.36	61.36	51.21	51.21
Rapport :	{ 2 ^e	0	2	0	1.5	0	0	1.5	1.5	2	2	1.5	1.5	0	0
Monocytes	{ 2 ^e	100	0	100	0	100	100	0	0	0	0	25	25	0	0
Rapport :	{ 1 ^{re}	46	17	17	13.5	17	17	13.5	13.5	6	6	11.5	11.5	11.5	11.5
Cellules jeunes	{ 1 ^{re}	97.9	100	89.5	90.34	89.5	89.5	90.34	90.34	100	100	85.18	85.18	92	92
Total de mononucéaires	{ 2 ^e	4	1	2	2.5	2	2	2.5	2.5	2	2	2.5	2.5	2	2
Indifférenciés	{ 1 ^{re}	1	3	4	3.5	4	4	3.5	3.5	1	1	4.5	4.5	5	5
Cellules jeunes	{ 2 ^e	2	2	0	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0
Total de mononucéaires	{ 1 ^{re}	10	2	1	1.5	1	1	1.5	1.5	1	1	0	0	1	1
Polynucléaires	{ 2 ^e	8.35	41.59	41.62	40.10	41.62	41.62	40.10	40.10	8.16	8.16	40.87	40.87	9.47	9.47
Total de globules blancs	{ 1 ^{re}	3	12.09	13.65	14.75	13.65	13.65	14.75	14.75	24.59	24.59	18.99	18.99	16.97	16.97
Polynucléaires	{ 2 ^e	72	49	46	42	46	46	42	42	25	25	37	37	35.5	35.5
Total de globules blancs	{ 1 ^{re}	4.586	4.390	4.162	4.040	4.162	4.162	4.040	4.040	652	652	869	869	733	733
Polynucléaires	{ 2 ^e	88.35	73.87	71.89	72.83	71.89	71.89	72.83	72.83	63.92	63.92	66.09	66.09	67.93	67.93
Total de globules blancs	{ 1 ^{re}	0	2.37	2.78	2.68	2.78	2.78	2.68	2.68	3.27	3.27	3.80	3.80	2.83	2.83
Polynucléaires	{ 2 ^e	16.786	8.864	7.180	7.283	7.180	7.180	7.283	7.283	5.114	5.114	5.352	5.352	5.378	5.378
Total de globules blancs	{ 1 ^{re}	19.000	12.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000	8.000

intéressants en les étudiant séparément et ensemble, à chaque période après l'accouchement.

Nous constatons, comme cela a été signalé par différents auteurs, qu'au moment de la délivrance il y a une forte augmentation des globules blancs, qui porte surtout sur les polynucléaires neutrophiles, que cette augmentation persiste pendant quelques jours ; que parfois elle peut cesser deux ou trois jours après et que chez les femmes multipares, elle est moins notable, ainsi que l'augmentation totale par millimètre cube.

D'après nos recherches également, le pourcentage des cellules à granulations azurophiles rapporté à 100 mononucléaires, est assez élevé au moment de la délivrance, et pendant les jours suivants il ne diffère pas de celui de la femme pendant la gestation ; les cellules sans granulations azurophiles se trouvent naturellement dans une proportion beaucoup plus petite que chez l'homme et déjà au 30^e jour elle devient normale ; par millimètre cube le nombre est aussi moins élevé. Les cellules à granulations azurophiles donnent un pourcentage, rapporté à 100 globules blancs, à peu près normal ; rapporté à 100 mononucléaires, il y a une baisse graduelle depuis la délivrance jusqu'au 30^e jour où est moindre le chiffre de celui de l'homme normal. Toutefois dans toutes ces périodes il y a un pourcentage des cellules à granulations azurophiles rapporté à 100 mononucléaires, plus élevé que chez l'homme normal. Le nombre total par millimètre cube jusqu'au deuxième jour, arrive à être double de la moyenne normale et ce n'est qu'après un mois qu'il y a une quantité normale. Le rapport des cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même forme, se trouve augmenté dans toutes les variétés, c'est-à-dire, dans les cellules lymphocytaires aussi bien que dans les cellules monocytaires. Il est fréquent de trouver dans les cellules leucoblastiques la granulation azurophile.

Si nous étudions séparément chacune de ces périodes en les comparant aussi les unes aux autres, nous trouvons que, si la proportion des cellules mononucléaires à granulations azurophiles par rapport à 100 mononucléaires suit la même diminution progressive que les cellules polynucléaires neutrophiles, il n'existe aucun rapport entre tous ces chiffres. Par exemple, nous savons que deux jours après l'accouchement et 6 jours après, il existe à peu près une même proportion de cellules à granulations neutrophiles, tandis qu'on trouve 49 p. 100 de cellules à granulations azurophiles au deuxième jour et 42 p. 100 au sixième jour, soit une différence de 7 p. 100. Pour les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles nous trouvons qu'au moment de la délivrance il existe 3 p. 100 de ces dernières et 8 p. 100 à granulations azurophiles; au sixième jour il y en a 14 p. 100 des premières et 10 p. 100 des secondes, soit une différence dans les premières cellules, de 11 p. 100 et dans les secondes de 2 p. 100. On peut se rendre compte d'après les chiffres donnés dans ce tableau, qu'il n'existe aucun rapport numérique ni entre les cellules à granulations neutrophiles, ni entre les cellules à granulations oxyphiles, ni entre les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, avec les cellules qui portent cette granulation; ces chiffres sont tout à fait indépendants et après les changements on peut voir qu'ils sont la conséquence d'autres causes, indépendantes du changement numérique des cellules d'autres variétés.

Plus tard nous étudierons tous ces rapports et nous verrons plus clairement ce que nous venons de dire en comparant le résultat des observations dans différents sujets, c'est-à-dire : chez l'enfant, chez l'adulte et chez la femme dans toutes ces périodes.

Nous allons passer maintenant à l'étude de la répartition de la cellule à granulations azurophiles dans certains organes y compris les leucopoïétiques.

Naturellement dans cette étude nous ne pouvons pas établir les rapports entre les cellules à granulations azurophiles et les cellules à autres granulations dans tous les organes que nous allons étudier, puisque ces dernières n'existent que dans les organes hématopoïétiques.

Ganglion lymphatique. — Dans le tissu ganglionnaire (constitué comme on sait par des cellules lymphoïdes, microlymphocytes, grands lymphocytes et d'autres cellules non mûres; cellules conjonctives, épithéliales, constituant la formation réticulée du ganglion, follicules et trame conjonctive); les cellules à granulations azurophiles se trouvent principalement au sein des cellules comprises dans les follicules et le tissu péri-folliculaire.

La richesse cellulaire du ganglion lymphatique et ses variétés cellulaires, n'est pas si grande comparativement que celle d'autres organes leucopoïétiques; pourtant dans cet organe, ainsi que les autres que nous allons décrire, la numération et l'établissement d'un pourcentage exact des cellules à granulations azurophiles est presque impossible, aussi les chiffres qu'on peut donner sont seulement approximatifs et servent uniquement à donner une idée de sa présence et de sa répartition.

Dans la portion folliculaire se trouvent un nombre considérable de cellules lymphatiques, plus abondantes encore dans le centre folliculaire lui-même que dans la zone péri-folliculaire. La plupart de ces cellules sont macrolymphocytaires dans certaines régions, dans d'autres microlymphocytaires; dans les unes et dans les autres il est très rare à l'état normal de ce tissu, de trouver quelques cellules qui contiennent des granulations azurophiles. Nous avons pu établir un pourcentage, que nous donnons comme approximatif, de 2 à 5 p. 100.

Dans les cellules à cytoplasme étroit, microlymphocytaires ou microlymphoïdocytaires, dans lesquelles peut-être existe-

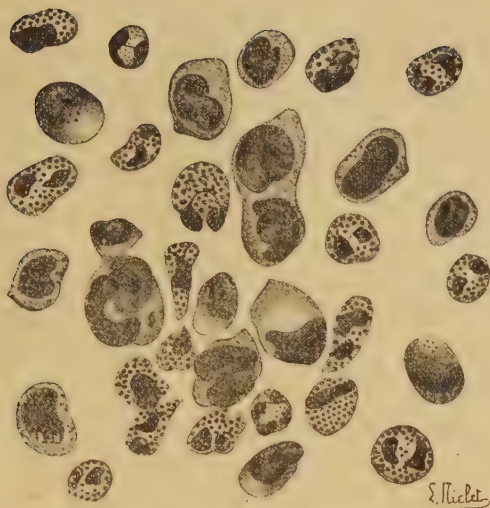
rait un pourcentage plus élevé, l'étroitesse des corps de la cellule rend presque impossible la différenciation de la granulation azurophile.

Dans les autres cellules, avec un cytoplasme plus large et moins fortement basophile, on peut trouver la granulation plus facilement et on peut établir un pourcentage de 6 à 10 p. 100, pas plus.

On peut constater dans le ganglion lymphatique d'autres cellules à cytoplasme encore plus large, un peu irrégulier ou en partie étendu, où le noyau n'est pas complètement sphérique ou ovalaire toujours, et plus souvent légèrement réniforme ou échaucré, et de structure non nettement leptochromatique, tel que le type morphologique des cellules monocytaires lymphatiques, non complètement développées. Entre ces cellules il nous a semblé exister un pourcentage de celles qui contiennent la granulation azurophile, de 10 à 13 p. 100, par rapport à 100 cellules de la même variété.

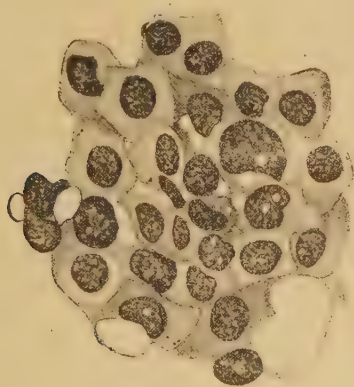
Dans les cellules qui sont les types exacts des cellules élémentaires primitives, lymphoïdocytaires, lymphoblastes de Naegeli, lymphogonie de Benda ou cellules germinatives de Fleming, etc., qui se trouvent dans quelques centres folliculaires, il est très rare de trouver la granulation ainsi que dans ces cellules, primitives aussi, qui présentent encore une basoplastine fortement teinte en bleu-violacé et qui sont des cellules dont il est encore impossible de déterminer le sens de l'évolution.

Si nous ajoutons le pourcentage de ces dernières cellules, nous croyons pouvoir établir, qu'au total, les cellules des ganglions lymphatiques à granulations azurophiles se trouvent par rapport à 100 cellules d'une ou l'autre variété dans la proportion de 3 à 6 p. 100 et pas plus; ces proportions sont sans aucun rapport avec d'autres cellules dont la présence dans les tissus lymphatiques est extrêmement exceptionnelle.



E. Niclét

Fig. h. — Liquide péritonéal du cobaye (Frottis. Cross. 670 augm.). Quelques lymphoïdocytes, leucoblastes monocytoides, etc. à granulations azurophiles.



E. Niclét

Fig. b. — Rein humain (Empreinte. Cross. 670). Cellules épithéliales du gromérule à granulations azurophiles.

Moelle osseuse. — Dans la structure de la moelle osseuse, nous devons distinguer les cellules qui présentent déjà un caractère de différenciation vers le sens érythrocytaire et vers le sens leucocytaire. Nous rapportant à ces dernières et en partant des cellules à type mégacariocyte qu'on trouve fréquemment dans les tissus médulaires osseux, nous avons pu établir que, très rarement, elles contiennent les granulations azurophiles. La proportion de ces cellules à granulations azurophiles a été impossible à établir, étant donné que nous n'avons pas eu un nombre suffisant de préparations; nous avons trouvé la granulation azurophile sur une préparation qui contenait 3 ou 4 mégacariocytes, dans une de ces cellules, dans d'autres préparations pas du tout. Comme on le voit d'après ces chiffres, on ne pourra établir qu'un pourcentage par rapport à 100 de la même variété, de 15 à 20 p. 100.

En passant aux cellules déjà plus abondantes, nous avons trouvé que dans les cellules lymphoïdes, originaires, (myéloblastes de Naegeli, grands lymphoïdocytes de Pappenheim), à noyau leptocromatique, cytoplasme constitués par un périplasme spongieux, grossier, plus ou moins fortement basophile, lymphoïdocytes vraies, la granulation azurophile se trouve très rarement et dans les cellules de la même variété lorsqu'elle présente une légère expansion cytoplasmique, un noyau encore leptocromatique et moins sphérique et un cytoplasme moins basophile, dans une proportion de 15 à 20 p. 100 de la même variété de cellule. Dans les cellules à peu près semblables morphologiquement et que nous appelons leucoblastes vrais, d'après notre description précédente, la granulation azurophile se trouve plus fréquemment et nous avons pu établir un pourcentage approximatif, rapporté à 100 cellules mononucléaires, de 6 à 10 p. 100. Dans ces cellules on trouve parfois aussi une granulation neutrophile non mûre avec la granulation azurophile. Dans les cellules encore plus différenciées, promyélocyaires, où l'on peut trouver aussi

des granulations neutrophiles plus développées, celles qui contiennent la granulation azurophile se trouveraient à peu près dans les mêmes proportions, rapportées à 100 cellules différentes, soit un peu plus de 15 p. 100. A part ces cellules, on trouve des cellules de la même variété microlymphoïdocytaires, microleucoblastes, où la granulation azurophile est extrêmement rare; dans des cellules métamyélocytaires neutrophiles, cellules jeunes pré-oxyphiles à granulation basophile, cellules encore non différenciées dans un autre sens, la granulation azurophile n'est jamais visible...

Nous croyons, d'après nos recherches, pouvoir établir un pourcentage de cellules à granulations azurophiles, approximatif et rapportées à 100 cellules mononucléaires, de 15 à 20 p. 100, jamais plus, avec une moyenne de 18 p. 100 non compris les cellules à granulation seulement neutrophile, oxyphile ou basophile.

Rate. — Nous savons que, dans la rate, les cellules du type lymphatique, ainsi que du type myéloïde, se trouvent soit dans les follicules, soit dans la pulpe splénique; dans la charpente fibreuse, les cellules conjonctives endothéliales, etc.

Dans les cellules du type lymphocytaire et entre les cellules du type monocytaire, nous avons trouvé qu'il existe un pourcentage plus élevé de cellules à granulations azurophiles que dans les mêmes cellules des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse respectivement, ou au moins plus élevé dans les premières; ce plus grand pourcentage peut être constaté dans des cellules du type monocytaire, ou splénocytes, mais il n'est nullement approché du chiffre trouvé dans le sang périphérique. Nous avons calculé que sur 100 cellules de ce type il y en aura environ 20 avec la granulation azurophile; sur 100 cellules lymphocytaires, plus ou moins, 8 à 14 p. 100, portent la granulation. A part des cellules du type leucocytaire, on peut trouver encore la gra-

nulation azurophile dans des cellules du type épithéliales conjonctives, quoique moins abondantes.

Foie, reins, tissu endothélial. — Dans ces tissus nous avons constaté qu'il est rare de trouver sur 100 cellules 1 ou 2 cellules qui contiennent des granulations azurophiles. Parfois lorsque le cytoplasme de ces cellules est plus homogène, le noyau excentrique et la chromatine moins différenciée, on peut en trouver jusqu'à 5 p. 100. Ces proportions sont les mêmes que celles qu'on peut observer dans presque tous les autres tissus de l'organisme; mais nous devons faire remarquer, que dans les cellules hépatiques, il est plus difficile de trouver la granulation azurophile, ainsi que dans les cellules des tubes du rein et moins, difficile dans les cellules épithéliales de la capsule de Bowmann et du glomérule.

Nous différons l'étude des proportions des cellules à granulations azurophiles dans d'autres tissus, jusqu'au moment des constatations faites sur les animaux de laboratoire et nous allons finir avec sa répartition dans le sang de l'homme lorsque celui-ci présente une image sanguine qui s'écarte de la moyenne type normal que nous avons déjà établie.

Proportions et rapports numériques dans le sang à prédominance de cellules neutrophiles, oxyphiles ou autres.

En étudiant les oscillations qui peuvent se présenter dans les chiffres relatifs et totaux des cellules à granulations azurophiles dans les images de sang où prédomine un type cellulaire, soit dans ses proportions relatives ou dans sa quantité totale par millimètre cube, nous avons pu constater encore la différence qui existe entre la granulation azurophile et la granulation neutrophile.

Nous commencerons d'abord par étudier dans un même tableau des types d'images différentes : d'abord un type où

dominent les cellules à granulations neutrophiles, ensuite un type où dominant les cellules à granulations oxyphiles; un autre où prédominent les cellules mononucléaires, et enfin en prédominance d'une ou de l'autre, soit relativement, soit totalement.

D'abord nous devons accepter qu'un excès du nombre total des globules blancs est constitué lorsque le chiffre par millimètre cube dépasse celui que nous avons donné comme type normal, au moins en 1.500, ce qui donnerait un total de près de 9.000 en étant le chiffre de 8.000 encore le maximum normal. Rieux considère qu'il y aura un excès de globules blancs lorsque le chiffre dépasse 8.000 par millimètre cube; Hayem considère que le chiffre de 10.000 caractérise une hyperleucocytose; Sabrazès considère aussi ce chiffre comme un excédent des globules blancs par millimètre cube et enfin chaque auteur considère un excédent, lorsque le chiffre trouvé dans ses recherches dépasse de sa moyenne ou de leur chiffre maximum normal.

Si cette question n'est pas très discutée, non plus celle qui se rapporte à la prédominance de chaque espèce cellulaire, tout dépend, comme nous avons dit, du nombre que chaque chercheur a trouvé et considère normal; pour les uns il y aura excès de neutrophiles lorsque le chiffre dépasse 70 p. 100 pour les autres lorsqu'il dépasse 80 p. 100. Pour nous il y aura un excès d'oxyphiles quand il y en aura plus de 4 p. 100, pour d'autres 5 p. 100, pour d'autres encore 1 1/2 p. 100. En ce qui concerne les cellules mononucléaires elles iront naturellement en proportion avec les polynucléaires et pour qui accepte qu'il y aura neutrophilie lorsque le nombre de cellules polynucléaires neutrophiles dépasse 70 p. 100, il y aura mononucléose lorsque le chiffre des cellules mononucléaires dépassera 30 p. 100. En général, on accepte que le nombre de 9.000 globules blancs par millimètre cube dont 80 p. 100 de neutrophiles, 5 p. 100 d'éosinophiles, 1 ou

1 1/2 p. 100 de basophiles et 40 p. 100 de mononucléaires, constitue une leucocylose.

Quoique, dans cette partie de notre étude, nous n'ayons rien à voir avec l'état physiologique du sujet qui va nous servir d'exemple, il nous a fallu tout de même prendre connaissance de cet état, de façon à être fixé sur l'image sanguine dans laquelle nous allons trouver un excédent de cellules neutrophiles; oxyphiles ou mononucléaires et nous avons dû nous guider sur les résultats obtenus par quelques hématologistes.

Pour Hayem, von Limbeck, Pick, Turk, Rieder, Lœper, Stiénon, et d'autres auteurs, il y a une grande augmentation du nombre des globules blancs dans la pneumonie, augmentation de 20 à 30.000, qui porte sur les polynucléaires neutrophiles. Beredska, Nicolas, Courmont, Gabritschewsky, Simon, Paris, et autres, qui ont étudié la leucocytose dans la diphtérie, ne sont pas d'accord; quelques-uns donnent une grande augmentation des globules blancs, d'autres une augmentation modérée; quelques-uns portent l'augmentation sur les polynucléaires neutrophiles; d'autres pas d'une façon constante. Dans la coqueluche et la scarlatine, tous les chercheurs qui se sont occupés de l'étude hématologique de ces deux maladies, ont trouvé une augmentation considérable des polynucléaires. Meynier donne, dans la coqueluche, une augmentation globale de 13 à 25.000 par millimètre cube, Fröhlich donne aussi une grande augmentation des polynucléaires. Dans la scarlatine, Rieder, Vanderberghe, Sacquepée, Kotschetoff et plusieurs autres auteurs ont trouvé aussi une forte polynucléose et mononucléose. Dans le rhumatisme articulaire aigu, Hayem, Halla, Stiénon, etc., ont signalé une augmentation de 10 à 15.000 par millimètre cube avec polynucléose. Dans la tuberculose, l'augmentation des globules blancs sera variable suivant la période de la maladie et on en trouvera de 10 à 16.000 dans une période avancée (Rieux).

Garnone signale au contraire une diminution totale des globules blancs en général, avec poussée, dans quelques périodes, de chiffres plus élevés. Dans la syphilis, la leucocytose a été signalée dans la deuxième période au moment des manifestations cutanées, Sabrazès et Mathis ont signalé le nombre de 9.000 à 24.000, en moyenne 12.000 à 15.000; Dominici a trouvé jusqu'à 50.000; Tordey un nombre normal de 6.000; Hazern 7.500 dans la syphilis primaire avec 55 p. 100 de cellules neutrophiles et dans la syphilis secondaire 20.000 avec 65 p. 100; dans la troisième période cet auteur a trouvé un chiffre normal. En général dans cette maladie, dans les première et troisième périodes, on trouve 9 à 10.000 globules blancs par millimètre cube avec 42 p. 100 de cellules lymphocytaires. Dans l'azotémie, Dopter et Gouraud ont trouvé une augmentation aussi considérable des polynucléaires neutrophiles. Dans les tumeurs malignes, Simon et Spillmann ont trouvé une augmentation de 15 à 17.000 et dans des cas exceptionnels une diminution considérable et prédominante des cellules mononucléaires; Morel et Chabanier ont trouvé aussi une augmentation considérable du nombre des leucocytes, de 13 à 29.000, avec prédominance des neutrophiles. Vincent signale la polynucléose au moment de l'accès du paludisme. L'augmentation des polynucléaires oxyphiles a été signalée par presque tous les auteurs dans les maladies de la peau, dans le parasitisme intestinal et dans la lèpre, niée par Sadi Debouin, Legers, Bonnet; les précédents signalent une mononucléose généralement, parfois une neutrophilie, mais tous sont d'accord pour dire que le nombre total des globules blancs par millimètre cube ne dépasse pas la normale. Dans l'adénome de la prostate, Legueu et Morel ont signalé l'augmentation relative des cellules oxyphiles; des auteurs suisses l'ont niée. La mononucléose a été signalée dans le paludisme chronique, dans la syphilis, dans la tuberculose et dans d'autres états chroniques; dans la rou-

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	GLOBULES BLANCS PAR MM ³	MESOLYMPHOCITES		MICROLYMPHOCITES		MONOCYTES	
		1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
		%-0	%-0	%-0	%-0	%-0	%-0
1 Pneumonie aiguë, 40 ans.	14.000	1-11	8-20	0-1	18-8	3-2	16-2
2 Diphtérie	12 --	0-6	11-21	0-2	16-8	3-3	19-2
3 Coqueluche	10 --	0-11	1-14	0-1	13-18	5-4	20-3
4 Scarlatine	10 --	0-5	4-18	0-1	20-9	4-5	19-4
5 Rhumatisme aiguë 20 --	10.000	0-16	9-24	1-2	14-7	5-3	14-1
6 Tuberculose (gor- ge).	32 --	0-2	11-8	1-0	20-13	3-2	11-13
7 Syphilis (roséole).	9.000	0.5-9	1.5-125	0-3	15-15	05-4	22-11
8 Cancer viscéral.	10.000	0.5-14	7.5-12	1-2	16.5-12	25-1	6.5-0
9 Azotémie.	18.000	1-6	8-12		14-7	5-4	20-9
10 Lymphosarcomatose (2 jours avant la mort).	20.000	1-7	0-9	0-4	18-7	10-1	13-3
11 Rougeole (temps 40°) 9 ans.	9.300	1-6	5-12	0-2	23-19	9-2	8-0
12 Paludisme (accès 38°).	9.600	0-14	3-22	0-2	8-20	5-13	3-6
13 Purpura (période ago- nique).	19.000	1-9	3-18	0-4	6-22	2-2	10-1
14 Cancer viscéral (période agonique).	20.000	0-6	3-7	0-1	9-18	0-8	8-15
15 Azotémie (période agoni- que).	22.000	0-4	6-14	1-0	15-10	2-2	6-11
1 Psoriasis.	5.500	6-2	10-18	0-3	24-10		13-6
2 Psoriasis.	6.000	0-7	2-4	0-13	10-6	0-5	31-8
3 Purpura.	8.500	1-18	2-18		15-17	1-7	9-5
4 Dermatitis polymorphe.	7.300	2-24	8-11	1-5	24-2	2-2	14-1
5 Bilharziose vesical (negro)	6.800	0-6	3.5-23		11-15.5	5.5-9	7.5-3
6 Adénoma prostatique (?) 61 ans.	9.000	1-22	4-9	0-3.5	16-20	1.5-1.5	8.5-4.5
7 Erythrodermie ictiosiforme	12.000	1-10	3-18	0-6	18-9	0-3	19-7
8 Lepra (negro).	4.500	1-9	3-1	3-12	29-8	4-0	14-3
9 Lympho-adenopathie cer- vicale.	9.000	1-13	2-6	1-10	16-12		14-20
10 Parasitisme intestinal (negro).	5 000	0-11	0-2	0-20	39-11		11-1
11 Parasitisme intestinal (en- fant).	12.000	1-25	3-41	0-20	6-17	4-10	0-1
1 Leucemia culis.	34.500	0-0	2-13	1-1	8-17	6-16	3-1
2 Lymphosarcomatose (dé- but).	5.000	0-5	0-9	1-6	20-14	1-3	14-8
1 Lepra (negro).	6.300	1-11	0-7	0-14	29-8		14-4
2 Bronchites aiguë.	6.200	0-10	2-16	0-1	34-17	2-2	1-4

INDIFFERENCES	CELLULES DE TURK	PROMYÉLOCYTES	LYMPHOIDOCYTES LEUCOPLASTES ETC.	0/0 ζ	0/0 θ	100 ζ	mm ³ ζ	0/0 ε	0/0 α γ	mm ³ ε
ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0							
1-2	0-2	3-2		7.28	7.28	50	1.019	85.40	0.0	11.956
1-3	0-2	2-1		16.05	15.10	52	1.605	68.2	0.0	6.820
3-2	0-5			11.29	15.61	42	1.129	72.22	0.85	7.222
1-4	0-3			13.60	15.82	48	1.523	69.66	0.82	7.821
0-2	0-1	1-0		9.97	12.75	44	990	75.22	2.03	7.522
3-4		4-2	1-2	13.92	11.93	56	1.531	73.05	1.02	8.035
5-2	0-1.5			12.45	17.54	41	1.120	67.45	2.34	6.070
5-6	1-1	4-2	0-4,5	10.68	13.49	45	1.068	74.58	1.18	74.58
2-1	0-8	2-1		6.05	5.62	52	1.089	87.8	0.40	15.804
0-14	1-7	6-5	0-1	4.84	3.63	57	968	89.66	1.79	17.932
3-6	0-3	1-0		13.67	13.67	50	1.271	72.60	0.0	6.751
1-3				4.21	16.89	20	404	77.80	0.05	7.468
1-5			4-12	4.71	12.78	27	895	82.48	0.0	15.671
0-15	1-1	1-2	4-1	3.41	9.78	26	682	86.75	0.0	17.350
0-3	0-4	8-6	0-8	2.02	3.30	38	444	94.10	0.0	20.702
3-5				21.76	17.11	56	1.196	55.97	6.10	3.078
0-2		10-0	0-2	18.02	15.92	53	1.081	58.50	7.40	3.510
0-5	1-0	1-0		9.16	21.47	30	778	62.95	9.36	5.350
0-0	0-2			14.04	12.96	52	1.024	66.48	16.48	4.853
4-9	0-1	1-1		11.87	26.79	32	807	44.18	7.10	3.004
6.5				8.58	18.01	33	772	66.13	7.25	5.951
3	0-2			9.42	12.98	42	1.130	61.34	6.16	7.360
7	0-1			35.09	24.42	59	1.579	22.02	18.45	991
2	0-2			9.93	19.00	34	893	41.52	29.23	3.736
2	0-0			25.11	22.26	53	1255	38.86	13.74	1.943
1	0-3			6.50	39.33	14	780	40.82	13.30	4.898
12	0-2			10.05	24.82	29	3.467	19.23	45.79	6.634
4	0-1	9-5		13.47	14.58	48	673	62.92	8.99	3.141
6	0-2	12-2		19.01	21.41	47	11.97	22.26	37.58	1.402
1	1-0		0-1	18.40	21.60	46	11.04	54.00	6.00	3.224

geole, dans la typhoïde avec une diminution totale par millimètre cube. Dans les états agoniques, la plupart des chercheurs ont trouvé une augmentation considérable des globules blancs par millimètre cube, portée sur les polynucléaires neutrophiles (Ritter, Gottliet, Rieder, Cohnheim).

Enfin, comme les divergences peuvent aussi dépendre de la période dans laquelle on fait les examens, nous donnons les résultats que nous avons obtenus en faisant la prise de sang dans quelques cas pendant l'état aigu, dans d'autres cas à différentes périodes de la maladie, et nous répétons que c'est pour nous une question tout à fait secondaire. On peut voir nos résultats dans le tableau n° IX; nous étudierons ensuite la répartition de la cellule à granulations azurophiles avec ces rapports à d'autres cellules dans tous ces différents cas.

D'après ce tableau nous pouvons constater que dans les quinze premiers exemples il y a chez tous les sujets une augmentation de cellules neutrophiles par millimètre cube qui dépasse le chiffre normal, dans quelques cas de 10 à 12.000, dans d'autres de 2.500 environ; le pourcentage maximum sur le normal dépasse parfois 31 p. 100 et comme minimum 4 p. 100; d'autre part, en général, l'augmentation des cellules à granulations neutrophiles est accompagnée de l'augmentation des globules blancs, elles portent toujours sur des cellules neutrophiles. En ce qui concerne les cellules mononucléaires, naturellement, elles sont relativement diminuées, mais en quantité totale elles donnent un chiffre plus élevé que la normale.

Voyons maintenant dans quelles proportions se trouvent les cellules à granulations azurophiles dans tous ces cas : leur pourcentage rapporté à 100 globules blancs est inférieur à la normale dans 8 cas, différence qui atteint un maximum de 5,60 p. 100, dans un seul cas, minimum de 0,23 p. 100 dans un seul cas aussi. On peut constater clairement que fréquemment il y a augmentation relative des cellules neutro-

philes et augmentation relative des cellules à granulations azurophiles, ce qui n'arrive pas avec les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles. Si nous prenons maintenant le chiffre total, on pourra constater que dans les 15 premiers exemples, sur 12 la quantité totale de cellules à granulations azurophiles par millimètre cube est plus élevée que le chiffre normal, il y a un excédent maximum de 855 dans quelques cas, dans d'autres cas de 145. Dans les trois cas restants le chiffre est inférieur à la normale de 346, comme maximum, et de 68 comme minimum. Si nous prenons maintenant le pourcentage de ces cellules rapporté à 100 cellules mononucléaires, nous voyons que dans les 12 premiers cas il y a parfois une augmentation de 24 p. 100, et on pourra établir une moyenne de 47 p. 100, c'est-à-dire que presque la moitié des cellules mononucléaires présentait la granulation azurophile. Dans trois seulement de ces exemples nous pouvons constater un chiffre inférieur à la normale de 13 p. 100 comme maximum et 6 p. 100 comme minimum, ce qui donnera $1/5^e$ de cellules à granulations azurophiles au lieu de $1/3$ à l'état normal.

Quels rapports auront dans tous ces cas, les cellules mononucléaires de la même variété à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles? Sur trois sujets seulement les rapports entre les microlymphocytes sont augmentés; ce qui signifie que, généralement, les proportions de ces cellules n'augmentent pas, tandis que pour les microlymphocytes de la deuxième forme le rapport est plus élevé; dans les mésolymphocytes de la première variété on peut trouver parfois la granulation azurophile et dans les mésolymphocytes de la deuxième forme presque toujours plus de la moitié présentent la granulation azurophile; dans les monocytes de la première variété, aussi bien que dans la deuxième, on voit nettement une augmentation, et nous pouvons voir parfois que les cellules dites de transition portent presque toutes la granula-

tion azurophile. Vis-à-vis des cellules indifférenciées, nous voyons que, dans tous ces cas, son augmentation n'est pas constante et elle reste dans le même chiffre que chez l'homme normal, parfois dans un chiffre plus petit. Si nous regardons maintenant les cellules leucoblastiques (cellules de Turk).et promyélocytes, etc., on verra que parfois 50 p. 100 d'entre elles présentent la granulation azurophile et que dans les promyélocytes parfois on observe aussi la granulation neutrophile.

Si nous passons maintenant à l'étude des autres cas où on constate une augmentation des cellules à granulation oxyphile, relative ou totale, avec une augmentation des cellules mononucléaires et dans d'autres cas une diminution totale des globules du sang par millimètre cube, la proportion relative ou la quantité totale des cellules neutrophiles restant parfois normale, parfois devenant plus basse, nous trouvons que les cellules à granulations azurophiles se trouvent dans des proportions qui, comme dans les exemples précédents, n'ont aucune relation numérique. Nous voyons dans quelques-uns de ces derniers exemples que la quantité totale des globules blancs n'est pas très différente de la quantité normale, tandis que, dans d'autres, il y a une augmentation totale très considérable, de 5.000 à 27.000, (dans un cas il y aura seulement 2.000 de plus que dans les cas normaux,) dans un autre cas un chiffre tout à fait égal, dans un autre excédent seulement de 1.000, tandis que comme chiffre plus bas que la normale nous trouvons jusqu'à 3.000. Les cellules à granulations neutrophiles, comme nous avons dit, se trouvent dans une proportion relative parfois égale à la normale, parfois plus basse et par millimètre cube dans les mêmes conditions, excepté les cas où il y a une grande augmentation du chiffre total des globules blancs. Les variations plus accusées se trouvent dans ces exemples dans les cellules à granulation oxyphile, dans tous les cas il y a une augmentation tant rela-

tive que totale. Etant donné qu'à l'état normal on trouve, de ces cellules, une moyenne de 2 p. 100 avec un total par millimètre cube de 144 environ, nous constatons que dans tous nos exemples il y a des excédents de 35 p. 100 et par millimètre cube de 2.265 jusqu'à 15.000. On voit que le minimum d'augmentation relative des cellules mono-oxyphiles est, dans quelques cas, de 4 p. 100, par total de 104, enfin le fait certain est que dans tous ces cas il existe une augmentation de cellules oxyphiles assez sensible. Les cellules à granulations azurophiles se trouvent cependant dans une proportion relative rapportée à 100 globules blancs très variable, parfois plus grande que la normale, 25 p. 100 de plus; parfois égale et d'autres fois plus petite; rapporté à 100 cellules mononucléaires de la même façon on trouve des cas où il y a sur 100 de ces cellules 56 qui portent la granulation azurophile, dans plusieurs autres cas le chiffre sera normal; en prenant le total par millimètre cube on trouvera aussi un excédent sensible du chiffre normal dans beaucoup de cas et dans d'autres un chiffre normal. On peut se rendre compte que toutes ces variations ne correspondent pas aux variations soit des cellules oxyphiles, soit des cellules neutrophiles; on peut voir que dans un exemple (N° 11) d'un enfant, la proportion des cellules à granulations azurophiles est à peu près normale, tandis que le chiffre des cellules à granulation oxyphile montre un excédent sensible. Les cellules mononucléaires qui ne présentent pas la granulation, se trouvent dans des proportions variables et consécutives naturellement aux variations de chiffres qui correspondent aux cellules polynucléaires et aux cellules à granulations azurophiles. Nous croyons inutile de nous arrêter à signaler ces variations. Les rapports entre les cellules azurophiles et les cellules mono-oxyphiles seront alors, dans tous ces cas, très différents des rapports normaux. Dans un exemple où il existe une grande oxyphilie et une grande neutrophilie avec azurophilie nor-

male relativement, le rapport sera de 21 p. 100 pour les oxyphiles et de 16 à 17 p. 100 pour les neutrophiles, dans d'autres cas il y aura 50 p. 100 pour les premières et 32 p. 100 pour les secondes; dans d'autres cas encore présentant des chiffres tout à fait excessifs, enfin les variations comme on peut le constater, sont très fréquentes, même s'il existe parfois quelques rapports fixes entre les cellules à granulations azurophiles et les cellules à granulations oxyphiles ou à granulations neutrophiles; dans deux cas il y a un rapport entre les azurophiles et les neutrophiles, d'après ce pourcentage et non entre elles et les mono-oxyphiles; dans d'autres cas il y a ressemblance dans l'un et l'autre. Nous pouvons, d'autre part constater, que dans les rapports des cellules mononucléaires à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles il existe, parmi les microlymphocytes, un chiffre différent de la normale, parfois aucune de ces cellules ne présente la granulation, d'autres fois un nombre à peu près normal. Dans les microlymphocytes de la seconde variété nous constatons que généralement le pourcentage est plus élevé, d'autres fois (mais plus rarement) plus bas que la normale. Dans les mésolymphocytes de la première variété il est plus fréquent de voir la granulation azurophile que dans les cas normaux et dans les mésolymphocytes de la seconde variété, généralement, le pourcentage donne un chiffre indiquant que plus de la moitié de ces mononucléaires contiennent la granulation, mais il y a des cas où le chiffre reste normal et plus rarement un peu plus bas. Les cellules monocytaires présentent des variations à peu près comme les cellules mésolymphocytaires et on peut voir que, déjà dans les monocytes de la première variété aussi bien que dans la seconde variété, dans beaucoup de ces cas ses rapports dépassent la normale, dans les cas moins nombreux, ils restent à peu près normaux. On peut se rendre compte, d'autre part, que lorsqu'il y a une augmentation de cellules à

granulations azurophiles, tantôt elle est la conséquence de l'augmentation des cellules lymphocytaires, tantôt des cellules monocytaires. Dans les cellules indifférenciées les rapports sont généralement semblables à ceux des cas normaux et plus souvent plus bas. Enfin dans les cellules anormales du sang il existe aussi des variations, parfois elles portent la granulation, d'autres fois elles ne la portent pas.

Pour en finir avec l'analyse de notre tableau, nous dirons qu'il est très facile de constater que dans les exemples où il existe une augmentation soit des cellules neutrophiles, soit des cellules oxyphiles, les cellules à granulations azurophiles ne se trouvent pas toujours dans une quantité plus élevée ou moins élevée que la normale, soit dans ces proportions relatives, soit dans leur quantité totale et que parfois si la variation du nombre de ces cellules dépend de l'augmentation ou de la diminution des cellules neutrophiles ou des cellules oxyphiles, mais cela pas d'une façon constante; on ne peut pas attribuer non plus ce changement, soit à l'augmentation ou à la diminution des cellules mononucléaires sans les granulations, azurophiles, ou soit à n'importe qu'elle variété de cellules ou à toutes ensemble. D'autre part, les variations dans les proportions entre les cellules mononucléaires à granulation azurophiles et sans granulations, de la même variété, ne sont pas non plus soumises au rapport numérique des autres cellules sanguines.

Nous allons étudier maintenant quels sont les rapports de la granulation azurophile dans d'autres images sanguines où la prédominance cellulaire porte sur les cellules mononucléaires aussi bien que sur les cellules polynucléaires; dans des cas où elle porte sur les premières seulement sans augmentation de neutrophiles et oxyphiles; dans d'autres cas où il existe une diminution totale des globules blancs du sang, et enfin dans des cas où l'image sanguine est presque normale.

Pour tous ces cas il nous faudra chercher comme précédemment les résultats obtenus par les hématologistes chez différents sujets anormaux de façon à avoir plus certainement les images sanguines que nous nous proposons d'étudier.

Nous choisirons d'abord le type de sang leucémique dans lequel il y a généralement une augmentation considérable de cellules mononucléaires non complètement développées, jeunes, généralement granuleuses; ensuite des types de sang où il y a aussi une grande augmentation du nombre total de globules blancs, mais qui ne se présentent pas à forme entièrement développée.

Il est connu que dans ces images sanguines où les hématologistes ont étudié souvent la morphologie de la cellule sanguine, nombreux sont les travaux parus sur cette question. Depuis Virchow, Neumann, Mosler, la question principale constatée, est l'augmentation dans le sang, de cellules propres des organes hématopoïétiques, avec prédominance parfois des cellules du type lymphoïde, parfois des cellules du type myéloïde. La plupart des hématologistes sont d'accord pour donner dans la leucémie myéloïde chronique un chiffre total moyen de globules blancs par millimètre cube de 300.000. La formule leucocytaire, dans ce cas, est très variée; parfois les cellules neutrophiles prédominent, d'autres fois les cellules oxyphiles (formes atypiques de Naëgeli), en tout cas il paraît que les auteurs qui se sont occupés de cette question sont d'accord pour constater que les différences des formules leucocytaires ne sont pas grandes d'un sujet à l'autre (Rieux).

En ce qui concerne la classification des cellules sanguines dans ces images du sang, on arrive à des variétés très nombreuses en suivant la classification de chaque auteur et de là on trouve des chiffres variés correspondant à telle ou telle variété cellulaire.

D'autre part il a été dit (Rieux) qu'il peut exister une image de sang leucémique avec 6.000 globules blancs seulement par

millimètre cube, ou au contraire, un type sanguin avec 70 à 100.000 globules blancs par millimètre cube sans présenter l'image leucémique.

Nous avons pu constater le premier fait, mais le second très rarement pendant nos longues recherches, toujours sur des sujets avec 10, 15 ou 20.000 globules blancs par millimètre cube, il existait aussi des cellules anormales ou encore jeunes.

Dans la leucémie lymphatique le nombre total des globules blancs est à peu près semblable à la leucémie myéloïde, on a donné des chiffres variant de 100 à 200.000. La formule leucocytaire est différente seulement par l'augmentation numérique des cellules lymphoïdes du type lymphocytaire.

Quant au type sanguin qui présente des globules blancs encore non entièrement développés, sans augmentation du nombre total par millimètre cube (type sub-leucémique de Ménétrier et Aubertin; leucémie atypique de quelques auteurs allemands), il paraît à la vérité se présenter quelquefois avec prédominance des cellules lymphatiques, quelquefois avec prédominance des cellules à type myéloïde, dans l'un ou l'autre cas avec un total de 4.000 par millimètre cube.

Un type où nous trouvons une augmentation de cellules mononucléaires sans augmentation du nombre total de cellules sanguines est la lymphadénie aleucémique que Pappenheim appelle : aleucémique; Turk et Naegeli : lymphomatose aleucémique et où on trouve un nombre total de lymphocytes de 3.000 à 25.000 avec un pourcentage de 60 à 90 p. 100.

Nous trouverons aussi une image sanguine spéciale dans la lymphosarcomatose aleucémique où on peut constater la neutrophilie et la mono-oxyphilie (Naegeli) sans augmentation totale considérable de globules blancs (1).

L'augmentation relative des cellules mononucléaires avec

(1) Dans le tableau suivant nous représentons un cas d'image sanguine lymphosarcomateuse, où à un moment nous avons trouvé un chiffre total plutôt bas.

diminution du chiffre total d'autres cellules sanguines, nous pouvons la trouver chez des sujets *d'apparence* normale (au cours d'une maladie chronique).

Dans la rougeole, l'augmentation des cellules neutrophiles a été signalée par Weil, Courmont et Montagart, et d'autres auteurs, à la période d'incubation. Türk, Renaud, Lagruffeul, Hayem, Felsenthal, Monti, Tappert, Mensi, etc. ont constaté une augmentation de cellules mononucléaires avec diminution totale de cellules sanguines pendant presque toute la maladie.

Dans la fièvre typhoïde on a constaté que l'image sanguine est très variable suivant la période de la maladie, mais la plupart des chercheurs ont trouvé, surtout dans la période d'état, une augmentation de cellules mononucléaires avec diminution totale de globules blancs; dans le paludisme chronique, même constatation, et dans la syphilis héréditaire où pendant la troisième période, Billet et d'autres chercheurs ont trouvé une augmentation de cellules lymphocytaires. Enfin dans d'autres cas anormaux nous pourrions trouver le type sanguine que nous avons signalé pour établir le tableau suivant et nous y ajouterons encore quelques exemples déjà donnés, c'est-à-dire relatifs au même sujet, mais à une autre période de sa maladie dans laquelle l'image sanguine se trouve en partie modifiée.

Il nous faut rappeler que dans tous les cas suivants, ainsi que dans les antérieurs, la granulation azurophile n'était pas étudiée si ce n'est dans la leucémie et deux ou trois autres maladies, et que de cette étude de la granulation azurophile dans les cellules de la leucémie myéloïde-lymphoïde vient l'origine des différentes opinions sur sa différenciation.

Pour l'instant nous allons signaler dans notre tableau les proportions relatives et totales de cellules qui la contiennent, remettant à plus tard la discussion de sa différenciation d'après ses rapports numériques.

Nous ferons une classification des cellules du sang leucémique telle comme nous l'avons faite antérieurement pour des cellules de la moelle osseuse, et nous comprendrons parmi les cellules polynucléaires neutrophiles, les métamyélocytes à mêmes granulations. Dans quelques leucoblastes et promyélocytes que nous signalons avec granulations azurophiles il faut savoir qu'il peut exister une granulation neutrophile non mûre.

Nous ferons remarquer que dans le tableau suivant, pour la leucémie myéloïde nous avons fait un pourcentage rapporté à 100 globules blancs et non rapporté à 100 mononucléaires. D'autre part une classification plus correcte de ces cellules sanguines anormales et une formule plus exacte s'exprimerait de cette façon (1) :

Microlymphoïdocytes	2	à gr. azurophile	0.
Lymphoïdocytes à forte basophilie.	2	—	— 0.
Grands lymphoïdocytes.	4,5	—	— 0,5
Leucoblastes (monocytes pathologiques)	20	—	— 12 dont à gr. « jeune 4.
Promyélocytes.	39	—	— 25 — « presque mûres 39.
Métamyélocytes	10,5	—	— 00
Polynucléaires neutrophiles.	45		
— oxyphiles.	4		
— basophiles	3		

De cette façon nous avons 67,50 cellules mononucléaires et 32,50 cellules à un noyau presque divisé ou divisé complètement (polynucléaires), dont :

Polynucléaires et métamyélocytes à granulations neutrophiles	25,5	p. 100
Mononucléaires à granulations « mûres et non mûres	43	—
— — azurophiles	37,5	—

(1). Entre les promyélocytes et métamyélocytes se trouvent compris quelques myélocytes neutrophiles.

TABLE

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	GLOBULES BLANCS MM ³	MICROLYMPHOCITES		MESOLYMPHOCYTES		MONOCYTES	
		1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
		5-0	5-0	5-0	5-0	5-0	5-0
1 Leucémie mycloïde chronique.	220.000					0-2	0,5-4
2 Leucémie lymphoïde aigüe	100.000	0-44	6-21	0-6	1-4	0-5	3-7
3 Lymphosarcomatose.	10.000	0-8	3-9	1-8	34-42	1-2	7-4
4 Leucémie cutis.	34.500		2-13	1-1	8-17	6-16	3-1
5 Leucémie cutis (Eritrodermie).	14.500	0-3	5-11		4-10	9-22	1-1
1 Enfant de 5 ans (?)	10.000	0-26	0-15	0-11	5-22	0-4	3-14
2 Vieillard 85 ans (?)	5.000	0-4	0-6		17-32	0-6	15-20
1 Lympho-adenopathie	6.000	0-6	2-15	0-11	17-23	1-1	16-4
2 —	5.000	1-14	4-21		19-10	1-6	9-5
3 Lympho-adenopathie tuberculose.	5.000	5-22	16-7	1-3	20-10		12-1
4 Lympho-adenopathie et dermatite.	5.000	6-18	5-6	0-10	25-16	1-3	5-2
1 Rougeole.	4.000	5-21	8-10		15-10	1-4	9-6
2 Typhoïde (fièvre) convalescence.	4.300	1-7	7-16	2-2	28-15	4-4	10-0
3 Paludisme chronique.	4.800	2-13	5-15	0-1	26-4	8-10	6-1
4 Syphilis (enfant en traitement).	6.000	0-10	3-17	0-12	12-29	2-1	9-2
5 Intoxication par gaz asphyxiant.	5.000	1-21	1-11	0-3	16-23	3-2	6-3
1 Homme : apparent normal.	5.000	1-18	3,5-17	0,5-4,5	17-21	1-1	4-5
2 Femme —	4.500	2-17	5-14		21-27		4-5
1 Lèpre (blanche).	7.000	0-10	5-14	0-3	17-8	4-3	18-9
2 —	7.100	0-8	3-8	0-4	29-9	2-2	17-2
3 Rougeole (convalescence).	7.000	1-9	7-12	0-1	11-21	6-6	11-5
4 Adénome prostatique cancéreux.	7.800	0-16	7-9	0-2	24-9	3-3	8-4
5 Intoxication gaz asphyxiant.	8.000	2-30	6-13	0-1	11-22	0-3	5-3
6 Adénome prostatique.	8.200	1-13	6-17	0-1	8-20	3-2	11-8
7 —	6.500	4-10	2-11	0-8	19-13		21-9
8 Tumeur de l'utérus s ³	7.400	1-16	4-18	0-7	13-4	0-1	17-2
9 Rhumatisme, arthrite.	7.000	0-5	4-11	0-11	34-9	1-3	15-3
10 Tuberculose rénale.	6.400	0-5	0-11	0-11	13-29	1-3	15-3
11 Syphilis 2 ^e en traitement.	7.000	0-16	6-19	1-6	14-7	1-1	18-4

INDIFFÉRENCIÉS ζ 0	CELLULES DE TURK ζ 0	PROMIÉLOCYTES ζ-0	LEUCOCYTES ETC ζ-0	0/0 ζ	0/0 0	100 ζ	mm ³ ζ	0/0 ε	0/0 α et γ	mm ³ ε
0-0	0-2	25-14	12-8	37.5	30.00	55	82.500	25.5	7.0	56.100
0-2	1-2			8.75	78.94	11	8.750	12.28		12.280
0-2	1-3			8.74	17.42	50	871	73.25	9.28	7.325
0-12	0-2	9-5		10.05	27.82	29	3.467	19.23	45.79	6.634
2-20		2-10		22.5	41.51	33	3.264	27.21	4.76	3.945
				6.6	75.61	8	726	13.22	4.13	1.983
0-3	0-1			20.46	45.61	32	1.323	31.79	1.98	1.589
3-5	0-2			14.15	25.15	36	849	56.69	3.15	3.401
				12.58	21.38	37	629	63.94	2.04	3.197
0-1	0-2			22.57	19.23	54	1.128	56.06	2.08	2.803
	1-2			19.88	26.34	43	999	47.98	5.08	2.399
0-4	0-3	1-0		32.27	44.62	42	1.290	21.53	1.52	861
0-1	0-1			29.44	26.09	53	1.263	43.23	1.11	1.863
0-3	1-0		0-5	21.13	22.82	48	1.014	54.18	1.22	2.600
0-3				12.77	35.91	26	766	46.82	4.38	2.809
2-8				12.52	30.73	29	626	55.41	1.29	2.770
0-3	0-1,5			14.49	36.18	28	724	47.76	1.51	2.388
0-3	0-2			16.83	35.78	32	757	45.78	1.57	2.200
0-3		2-0		15.83	15.83	50	1.108	62.85	5.39	4.399
0-6			3-1	15.56	10.38	60	1.104	67.63	6.40	4.821
2-7	0-7			14.62	34.42	32	1.023	43.38	10.52	3.036
2-1	0-2		8-2	15.25	13.3	52	1.189	68.41	2.17	5.335
2-5				6.74	22.58	23	536	65.17	5.49	5.213
1-7	0-2			6.49	15.21	30	532	76.95	1.29	6.309
3-6	1-0			19.66	19.66	50	1.277	59.26	1.36	3.852
0-10				13.62	18.83	42	1.007	62.33	5.19	4.612
1-3				18.37	15.05	55	1.285	64.21	2.34	4.494
3-5	0-1			8.56	18.23	32	590	71.85	1.33	4.957
0-3	1-3			14.41	20.76	41	1.008	63.23	0.85	4.426

De ces cellules mononucléaires nous pouvons identifier à granulations exclusivement azurophiles 8,50 p. 100, et à granulations exclusivement neutrophiles mûres ou non mûres 14 p. 100. En total, 72,50 p. 100 de cellules neutrophiles.

Nous devons faire sur la leucémie lymphoïde une autre observation : toutes les cellules ou presque toutes, inscrites comme des microlymphocytes, mésolymphocytes, etc. doivent être comprises comme des cellules lymphoïdocytaires, élémentaires, non complètement développées.

Pareillement, dans le cas de lymphosarcomatose où il existe dans le sang des cellules anormales, nous avons inscrit quelques-unes de celles-ci entre les cellules normales. Dans les cas de leucémie cutis, il faut comprendre aussi un grand nombre de cellules comme étant du type lymphoïdocytaire, myéloïde à granulations neutrophiles et azurophiles et d'autres cellules à type épithélioïde nettes.

Après ces quelques remarques, nous pouvons passer à l'étude des différents rapports de la granulation azurophile dans des images sanguines y établies.

Nous trouvons d'abord dans les six premiers exemples un nombre très élevé de globules blancs par millimètre cube; cette augmentation porte sur toutes les variétés cellulaires.

Dans le type d'image de leucémie myéloïde chronique, en même temps qu'un chiffre relatif très bas de cellules polynucléaires neutrophiles, existe, si nous ajoutons les cellules mononucléaires à mêmes granulations, un chiffre relatif près de la normale ou un peu plus : 72,50 p. 100. Si nous regardons le pourcentage des cellules mononucléaires, le chiffre sera plus que double du type normal. Dans cette image dont les cellules à granulations azurophiles ne sont pas dans une proportion qui corresponde aux proportions des cellules neutrophiles et que d'autre part soit son nombre relatif rapporté à 100 globules blancs, soit rapporté à 100 cellules mononucléaires (48 à 50 p. 100) constitue un chiffre que nous trou-

verons fréquemment dans des cas anormaux où il n'existe pas une image des cellules sanguines semblable; presque toutes les cellules sanguines de la leucémie myéloïde sont des cellules à un seul noyau, celles qui contiennent les granulations azurophiles seront dans un chiffre presque normal.

Maintenant, quels sont les rapports entre les cellules de la même variété à granulations azurophiles et sans ces granulations? Entre les lymphoïdocytes, la proportion sera de 10 p. 100 environ; entre les cellules que nous appelons leucoblastes monocytaires anormales, sur 100 il y en aura 60 avec la granulation, tandis que parmi ces dernières, 40 seulement présenteront aussi une granulation neutrophile non mûre, primitive. Les promyélocytes montrent tous une granulation neutrophile plus ou moins développée; mais tous ne montrent pas la granulation azurophile; sur 100 promyélocytes, 64 à peu près la présentent. Il conviendra de retenir ces faits en venant à la discussion de la différenciation de la granulation azurophile d'après ses rapports numériques.

Dans la leucémie lymphoïde, qui constitue le second exemple, nous n'aurons pas à considérer des cellules présentant dans le même cytoplasme deux granulations différentes; le nombre de cellules polynucléaires neutrophiles par millimètre cube, soit par rapport à 100 globules blancs, sera à peu près semblable que dans le cas antérieur et nous voyons que les cellules à granulations azurophiles sont dans les rapports suivants: par 100 globules blancs, nous avons trouvé 8,75 à granulations azurophiles, chiffre tout à fait normal chez l'enfant; par rapport à 100 mononucléaires 11, différence de 12 à 14 p. 100 chez l'enfant du même âge; par millimètre cube l'augmentation est assez sensible, ainsi que de toutes les cellules du sang. Si nous regardons maintenant les rapports des cellules de la même variété, nous trouverons que ces rapports sont presque tous normaux (enfant de

10 ans) entre les lymphocytes et plus bas entre les cellules monocytaires.

Dans le troisième exemple, qui est une autre image sanguine du même sujet déjà étudié dans un tableau antérieur, il existe une augmentation relative et totale des cellules neutrophiles ainsi que des cellules oxyphiles, tandis que les cellules à granulations azurophiles se trouvent, par rapport à 100 globules blancs, dans un chiffre à peu près normal, alors que par rapport à 100 mononucléaires, la moitié de ces cellules contiennent la granulation; c'est-à-dire, si nous comparons les deux images du même sujet, nous verrons qu'en variant le nombre des cellules neutrophiles, celui des cellules à granulations azurophiles n'a pas varié et seulement par millimètre cube. Le rapport entre cellules mononucléaires de la même variété avec granulations azurophiles et sans celles-ci, est le même dans les cellules monocytaires, mais on voit qu'il est plus bas dans les cellules non complètement développées, c'est-à-dire dans les cellules jeunes.

En comparant les deux exemples suivants, nous trouverons quelques rapports assez intéressants : dans les deux cas il y a sur 100 cellules mononucléaires un nombre à peu près égal et normal de ces cellules qui présentent la granulation azurophile, tandis que le nombre total de ces cellules par millimètre cube est aussi égal dans les deux cas et à peu près 5 fois plus élevé que la normale; de cette façon on peut voir que les chiffres relatifs par rapport à 100 globules blancs, sont de 1 à 2. En regardant les cellules polynucléaires, nous trouverons qu'elles sont dans un pourcentage inverse de celui des cellules azurophiles, mais non pas toutes les cellules polynucléaires, parce que les neutrophiles sont approximativement dans la même relation; par millimètre cube, les polynucléaires neutrophiles ne suivent pas les cellules azurophiles.

Passons maintenant à l'étude des images sanguines pré-

sentant une augmentation totale et relative des cellules mononucléaires, avec diminution relative et totale, ou totale seulement, des cellules polynucléaires neutrophiles. Dans ces deux cas les cellules à granulations azurophiles se trouvent dans la proportion suivante : où il existe (enfant de 5 ans) une moindre quantité de cellules neutrophiles, que la normale; les cellules à granulations azurophiles donnent un pourcentage plus bas que la normale aussi, soit par rapport à 100 globules blancs, soit par rapport à 100 cellules mononucléaires; mais les chiffres totaux ne suivraient pas ces rapports parce qu'il y a un total de cellules à granulations neutrophiles aussi inférieur à la normale, ne correspondant pas au total des cellules à granulations azurophiles qui est égal à la normale. Dans l'autre exemple il y a diminution relative et totale du nombre des cellules neutrophiles et augmentation de celui des cellules azurophiles, par rapport à la normale, tandis que sur 100 cellules mononucléaires il en existe, comme chez l'homme normal, un tiers avec granulations azurophiles. Si nous comparons le chiffre total dans ces deux cas, nous voyons que dans le premier il y a moins de cellules à granulations azurophiles par millimètre cube, tandis qu'il existe une augmentation du chiffre total des globules blancs, augmentation qui portera sur des cellules mononucléaires sans granulations; dans le second cas il y a une augmentation totale des cellules à granulations azurophiles et diminution totale des cellules en général; la diminution porte sur les cellules neutrophiles de la même façon que dans le cas antérieur.

Dans les cellules mononucléaires de même morphologie et même variété, à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles, existent des proportions très diminuées.

Dans l'étude du troisième groupe d'images sanguines, nous constatons une diminution totale des globules blancs par millimètre cube qui se porte déjà sur les cellules neu-

trophiles ou sur les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, mais dans tous les cas il existe une diminution totale des cellules neutrophiles, même lorsque le chiffre relatif est normal. Dans ces images nous pouvons voir que le pourcentage des cellules à granulations azurophiles, rapporté à 100 globules blancs, est plus grand que la normale, soit que le pourcentage des cellules neutrophiles reste normal ou un peu moindre que la normale. Rapporté à 100 cellules mononucléaires il est dans deux cas à peu près normal (différence de 4 p. 100) et dans deux cas plus grand de 10 à 21 p. 100. Le nombre des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube se trouve légèrement augmenté ou diminué dans les deux premiers cas et dans les deux autres sensiblement augmenté. Dans les 4 cas le rapport des cellules mononucléaires à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété et forme, est dans les deux derniers augmenté aussi bien dans les cellules lymphocytaires que dans les cellules monocytaires, et dans les deux premiers l'augmentation porte sur les mésolymphocytes de la seconde forme et les monocytes.

En étudiant les exemples suivants d'images sanguines de ce même groupe, nous trouverons aussi une diminution de toutes les cellules sanguines par millimètre cube, mais portant cette fois plus nettement sur les cellules neutrophiles, tandis que les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles se trouvent dans des proportions semblables aux exemples antérieurs, et dans un nombre total à peu près normal ou légèrement augmentées. Les cellules à granulations azurophiles d'autre part, se présentent dans des chiffres relatifs et totaux (toujours dans un pourcentage rapporté à 100 globules blancs) plus élevés que la normale; rapportées à 100 cellules mononucléaires, parfois supérieurs, parfois égaux, parfois plus bas, et si nous regardons toutes ces images sanguines, nous pouvons constater que ces différences ne corres-

pondent pas aux différents chiffres de cellules neutrophiles; plus clairement, elles ne correspondent pas au pourcentage rapporté à 100 globules blancs comme on en voit naturellement entre polynucléaires et autres mononucléaires; en ce qui concerne la quantité des cellules azurophiles par millimètre cube, nous trouvons que seulement dans trois cas sur les sept exemples, le chiffre est égal au chiffre normal; dans un cas un peu plus bas et dans les trois cas restants plus élevé que le chiffre normal, et ces trois cas correspondent au chiffre relatif aussi plus élevé.

Les proportions des cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété et forme, sont en général augmentées dans les microlymphocytes, égales et un peu plus élevées (3 cas) dans les mésolymphocytes, augmentées dans les monocytes de la première forme et variables dans les monocytes de la seconde forme; les cellules indifférenciées à granulations azurophiles se trouvent dans une proportion différente, presque nulle, dans la plupart de ces cas et seulement un peu plus que la normale dans un seul cas.

Pour terminer l'étude du précédent tableau nous allons voir quelle est la répartition des cellules à granulations azurophiles dans le type d'images sanguines où il existe un équilibre neutrophile à peu près normal, tant relatif que total, et dont les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles se trouvent dans une proportion par rapport à 100 globules blancs égale ou plus basse que la normale.

Nous pouvons constater que dans ces derniers exemples qui comprennent 11 sujets différents, le nombre total des globules blancs ne diffère pas beaucoup du nombre normal: il y a une différence de 700 en plus ou en moins. Les cellules à granulations neutrophiles se trouvent dans un seul cas diminuées et dans un autre cas augmentées de la même façon, tant relativement que par millimètre cube. Les cellules à granulations oxy-

philes dans quelques cas sont aussi augmentées relativement et totalement. Si nous examinons les chiffres des cellules à granulations azurophiles, nous constatons que dans 8 cas ils sont augmentés et dans les 3 cas restants ils sont diminués tant relativement que par millimètre cube du sang.

L'analyse de ce tableau nous permet de constater qu'il y a des exemples où le chiffre total des cellules à granulations azurophiles, ainsi que le chiffre relatif par rapport à 100 globules blancs, sont diminués ; le chiffre par rapport à 100 mononucléaires est normal. Enfin on voit qu'il n'existe pas un rapport fixe entre les granulations azurophiles et les granulations neutrophiles, non plus qu'avec les oxyphiles.

Les rapports entre cellules de la même variété et de la même morphologie à granulations azurophiles ou non, sont, dans tous ces exemples, assez irréguliers mais on voit que lorsqu'il existe une augmentation, elle porte généralement sur les monocytes de la première et deuxième formes.

Nous avons donc vu dans les images du sang de l'homme en montrant un nombre supérieur de globules blancs ou inférieur à la normale, soit porté sur les cellules neutrophiles, sur les oxyphiles ou les cellules mononucléaires, que les nombres des cellules à granulations azurophiles, d'après ces rapports, il n'y a pas de ressemblance entre les unes et les autres.

Actuellement nous chercherons s'il existe un rapport quelconque entre elles et les cellules à granulations amphi-oxyphiles ou autres, ou lorsque n'existe pas la granulation neutrophile ni amphi-oxyphile, en étudiant le sang du cobaye, du lapin, de la souris blanche et de la grenouille.

Sang de quelques animaux de laboratoire. — Nous savons que chez le cobaye aussi bien que chez le lapin, on trouve, dans quelques cellules polynucléaires du sang, la granulation qu'Ehrlich décrivait comme une granulation amphophile et qu'il appelait granulation β .

TABLEAU XI

TOTAL DE GLOBULES BLANCS PAR MM ³	COBAYE	COBAYE FEMELLE PLEINE	APRÈS LE PART.	COBAYE 3 JOURS APRÈS NAISSANCE	COBAYE 15 JOURS APRÈS	LAPIN	SOURS BLANCHE	GRENOUILLE
	9 400 5-0	10 000 5-0	11 000 5-0	12 000 5-0	10 000 5-0	6 200 5-0	10 000 5-0	5 000 5-0
Microlymphocytes 0/0 — — 100	0.23-4.97 0.50-4 11.11	0-6.19 0-14 0	0-17 0-25 0	0.47-6.6 0.5-16 3.03	1.31-18.76 2.27 6.89	0.38-10.58 1-23.5 4.08	0-15.71 0-26.5 0	0-18
Rapport : Microlymphos 2 ^e forme 0/0 — — 100	1.56-6.81 3-43.5	1.32-10.38 2-49.5	0.68-44.28 1-21	0.17-6.0 0.5-15	3.94-8.56 6-13	0.47-9.86 1-20 4.76	0-11.51 0-19.5 0	
Rapport : Mésolymphocytes 1 ^{re} forme 0/0 — — 100	18.18 0-0-0.0 0-0-0.0	9.30	1.51	3.22 0.35-0.61 1-15 40	31.57 1.97-2.63 3-4 42.85	0-2.78 0-6		
Rapport : Mésolymphocytes 2 ^e forme 0/0 — — 100	9.87-10.66 19.5-20.5 50	7.63-11.25 12-21.5 35.82	5.44-9.52 8-11 36.36	0.76-3.61 2-8.65 19.04	4.8.5 7-12 36.84	1.25-9.74 3-18.5 13.95	3.22-12.71 5-5.21 20.75	2-31 6.06
Rapport : Monocytes 1 ^{re} forme 0/0 — — 100	2.87-6.12 5.5-12 31.42	1.65-6.2 3.5-13.5 20.58	1.08-11.5 26.66 6-17	0.5-8.3 0-14.5 0	3.28-6.58 38.83	0-2.85 0-7.5 0	0-6.27 0-5.5 0	3-34 8-10
Rapport : Monocytes 2 ^a forme 0/0 — — 100	2.54-3.22 5-6.5 43.48	0.77-1.11 1-4 20	26.08 0.68-0.68 1-1	4.43-8.29 10-20 33-33	5-10 33.33	0.38-6.32 1-43 7.14	3.39-14 6-41.5 34.28	
Rapport : Indifférenciés 0/0 — — 100	0.49-2.78 1-0-5.5	0.22-0.66 0.5-1.5 0-1.15	0.68-0.68 1-1 0-1.36	0.23-1.04 0.5-2.5 0.35-0.58	1.31-4.61 2-7 0.65-0.65	0-0.19 0-0.5 0.18-1.53	0.33-1.43 0.50-2.50 0.25-0.58	
Cellules jeunes 0/0 — — 100	0-1.15 0-2	0-1.15 0-2	0-1.36 1.36-0.68	0.35-0.58 1-15 0-2.04 0-5	0.65-0.65 1-1	0.18-1.53 1.5-3.5	0.25-0.58 0.50-1	
Cellules à corps Kurloff 0/0 — — 100	0.23-1.51 0.50-3.0 14.29	1.21-2.54 2.5-4.5 35.71	1.36-0.68 2-1 66.66	0-2.04 0-5 6.12	16.46 49.29 44.85	3.07 7.5 41.85	7.16 51.69 42.5	83 5
Rapport : Total de 2 par 0/0 — — 100	47.71 32.60 35.5	42.81 42.44 21	42.24 55.08 48	6.12 31.72 45.5	46.46 26 46.46	3.07 7.5 41.20	7.16 51.69 42.5	250 0
— — 100	4.664 40.33 9.29	4.281 41.04 3.42	4.346 25.17 6.80	7.34 54.85 4.25	29.60 4.59 2.960	4.20 45.31 6.72	71.6 38.61 2.50	42 6.001
— α et β — mm ³	3.791	4.104	2.768	6.582	2.960	2.809	3.861	

Pour l'instant nous dirons que chez le cobaye le nombre des globules blancs par millimètre cube monte, d'après les résultats de Courmont et Montagart à 6 ou 7.000 (cobaye de 6 mois) répartis de cette façon : 40 à 50 p. 100 de polynucléaires amphophiles; 1 p. 100 d'oxyphiles; 30 à 35 p. 100 de lymphocytes dont 15 à 20 p. 100 cellules à corps de Kurloff. Kurloff donne un nombre de 10 à 15.000 par millimètre cube.

Chez le lapin, Courmont et Lesieur ont trouvé 8.500 à 10.900, Tallquis et Wildebrant 8.800 à 10.008 par millimètre cube.

Chez la souris, ainsi que chez le cobaye, Hayem donne les chiffres de 5 à 6.000 par millimètre cube et à peu près le même chiffre chez la grenouille.

Dans le tableau n° XI nous allons donner nos résultats personnels d'après des recherches sur le cobaye d'apparence normale, âgé, en gestation après le part, chez le cobaye 3 et 15 jours après la naissance; chez le lapin âgé, la souris et chez la grenouille; nous verrons dans quelles proportions se trouvent les cellules à granulations azurophiles dans ces images sanguines et quels sont ses rapports avec les autres cellules à granulations amphi-oxyphiles et granuleuses, de façon à avoir de nouveaux faits dans sa différenciation d'après ses rapports numériques.

Nous donnons dans notre tableau des moyennes et nous avons fait une classification des cellules du sang identique à celle déjà faite chez l'homme en faisant observer toutefois, que chez tous ces animaux il est très fréquent de trouver, même à l'état normal, des cellules jeunes non développées, complètement du type lymphocytaire ou leucoblastique, que nous avons rangées parmi les cellules monocytaires de la première forme. Chez la grenouille notre classification a été faite plus simplement comme on pourra voir.

Nous avons donc dans ce tableau des images sanguines.

dans lesquelles n'existe pas la granulation neutrophile de l'homme, mais les autres variétés cellulaires.

Chez le cobaye adulte nous voyons que les cellules polynucléaires sont à un chiffre relativement assez bas et que, au contraire, les cellules mononucléaires se trouvent dans une proportion plus élevée que chez l'homme adulte, mais malgré cela, le nombre de polynucléaires par millimètre cube sera à peu près égal à celui de l'homme. Les polynucléaires à granulations oxyphiles sont en nombre relatif et total plus élevé, de même les polynucléaires monobasophiles et l'augmentation des cellules mononucléaires porte principalement sur les lymphocytes et les monocytes de la deuxième forme. Nous constatons des polynucléaires amphi-oxyphiles, 23 p. 100 à peu près de moins que les neutrophiles chez l'homme, tandis que les cellules à granulations azurophiles sont environ de 7 p. 100 de plus; chiffre qui ne correspond pas à la diminution des polynucléaires. Le nombre des cellules mononucléaires à granulations azurophiles par rapport à 100 mononucléaires, en général, est de 35 p. 100, c'est-à-dire à peu près comme chez l'homme, un peu plus d'un tiers; par millimètre cube le total de ses cellules atteint le chiffre de 1.664, plus du double que chez l'homme. Les proportions entre les cellules mononucléaires de la même forme et variété à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles sont les suivantes : les microlymphocytes et les mésolymphocytes sont à peu près dans les mêmes proportions que chez l'homme, c'est-à-dire $1/10$, $1/7$, $1/2$ respectivement; dans les monocytes les proportions ne sont pas identiques, elles sont plus grandes dans les monocytes de la première forme, tandis que, dans les monocytes de la seconde forme sur 100 il y en a seulement 43,48 qui portent les granulations azurophiles, c'est-à-dire environ 26 p. 100 de moins que chez les mêmes monocytes de l'homme. Enfin les cellules à corps de Kurloff qui présentent les granulations

azurophiles se trouvent dans la proportion de 14,29 p. 100, entre 100 cellules de la même espèce.

Chez la femelle pleine du cobaye (d'après notre exemple) nous voyons que l'augmentation des cellules polynucléaires à granulations amphi-oxyphiles n'est pas effectuée et qu'il existe seulement une augmentation réelle portant sur les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, augmentation de 9,84 p. 100. Par millimètre cube les polynucléaires sont à peu près en même quantité que chez l'homme et seulement les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles sont augmentées de 2.521. La granulation azurophile se trouve, dans cette image sanguine, dans un nombre de cellules mononucléaires plus petit que chez le cobaye normal, c'est-à-dire que $\frac{1}{5}$ seulement de cellules mononucléaires présentent cette granulation et par rapport à 100 globules blancs, en général, 12,81 p. 100. Par millimètre cube du sang nous voyons que le nombre des cellules à granulations azurophiles est encore plus grand que chez l'homme; mais un peu moins que chez le cobaye normal. Dans les mononucléaires de la même variété et de la même forme on peut constater que ceux qui portent les granulations azurophiles se trouvent en proportion plus faible dans les lymphocytes et les monocytes et seulement le nombre de cellules à corps de Kurloff qui présentent la granulation est augmenté de plus de 21 p. 100.

Après le part, le cobaye nous donne une image sanguine où les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles ont encore augmenté, tant relativement que totalement, et les polynucléaires amphi-oxyphiles diminués en conséquence. Dans cette image sanguine, la proportion relative des cellules à granulations azurophiles n'est pas changée, elle est toujours de 12,24 p. 100; sur 100 cellules mononucléaires nous n'en trouvons que 18 qui portent la granulation, ce qui est à peu près la moitié du chiffre chez l'homme, et chez le cobaye

normal. Cependant, par millimètre cube, les cellules à granulations azurophiles se trouvent en nombre à peu près normal; il existerait une différence de 300 environ. Les rapports entre les cellules à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles de la même variété et de la même forme se trouvent encore diminués dans les lymphocytes et les mésolymphocytes aussi bien que dans les cellules monocytaïres, on voit cependant une légère augmentation par rapports aux précédents dans ces dernières cellules. Les cellules à corps de Kurloff qui portent la granulation azurophile sont encore en plus grand nombre et dans cette image sanguine nous en avons trouvé plus de la moitié avec granulation azurophile.

En observant l'image sanguine du cobayé trois jours après la naissance, nous trouvons des ressemblances avec l'image sanguine de l'homme à cette époque: les cellules polynucléaires donnent un pourcentage de 54, 85 p. 100 plus qu'à l'état adulte, de 14 p. 100; les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, relativement, donnent un pourcentage égal à celui de l'adulte; par millimètre cube il y a à peu près le double de cellules polynucléaires amphi-oxyphiles de ce qui s'observe chez le cobaye adulte. Quant aux cellules à granulations azurophiles elles se trouvent dans les rapports suivants: relativement il y a à peu près la moitié de ce qu'on trouve chez le cobaye adulte et à peu près le même chiffre que chez l'homme à la naissance; par millimètre cube le chiffre correspond également aussi à celui-ci, chiffre égal à celui de l'homme adulte; rapporté à 100 cellules mononucléaires le pourcentage est aussi de la moitié de chez le cobaye adulte et moins de 2 p. 100 que chez l'enfant nouveau-né. Dans les cellules de la même variété et de la même forme nous pouvons constater que pour des microlymphocytes il y a un nombre plus petit d'entre eux qui portent la granulation azurophile; de même aussi les mésolymphocytes

et les monocytes de la seconde variété, mais parmi les monocytes de la première variété qui sont presque toutes des cellules jeunes, grands lymphocytes, presque $1/5$ présente la granulation azurophile sans aucune autre granulation.

Chez un jeune cobaye, 15 jours après la naissance, nous constatons comme chez l'enfant que les cellules polynucléaires sont encore dans un nombre plus faible au profit des cellules mononucléaires, aussi bien relativement que totalement, tandis que les cellules à granulations azurophiles commencent à augmenter dans ces proportions; son pourcentage relatif rapporté à 100 globules blancs est presque égal à celui de l'animal adulte, rapporté à 100 cellules mononucléaires il est encore plus petit, il y a une différence de 9 p. 100, tout à fait la même chose que ce qui se passe chez l'enfant; entre les cellules mononucléaires de la même variété et de la même forme, nous pouvons constater que l'augmentation de celles qui présentent la granulation azurophile se porte aussi bien sur les cellules microlymphocytaires et mésolymphocytaires que sur les cellules monocytaires de la première forme; les cellules à corps de Kurloff ne présentent pas toujours la granulation azurophile.

Passons maintenant à l'étude de l'image sanguine du lapin adulte normal; nous voyons ici que le nombre des cellules polynucléaires à granulation amphi-oxyphile se trouve très diminué et à peu près comme chez les cobayes; par millimètre cube il y a un nombre plus réduit et seulement les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles sont augmentées relativement, mais totalement le chiffre sera comme chez l'homme adulte. Alors nous voyons dans cette image sanguine, que nous pouvons comparer à celle du cobaye adulte en ce qui concerne les cellules polynucléaires et mononucléaires sans granulations azurophiles; celles qui contiennent cette granulation se trouvent dans cette image dans les proportions suivantes: par rapport à 100 globules blancs

3,07 p. 100 seulement présentent la granulation azurophile, c'est-à-dire 14 p. 100 de moins que chez le cobaye, par rapport à 100 cellules mononucléaires il y a moins de $1/10^e$ qui porte la granulation et par millimètre cube 190 seulement, environ 900 de moins que chez le cobaye. Dans les cellules mononucléaires de la même variété, c'est-à-dire dans les cellules lymphocytaires et monocytaires de la même forme qui présentent la granulation azurophile, nous trouvons des proportions assez basses surtout dans les cellules monocytaires de la première et de la seconde forme, entre les microlymphocytes on peut constater que sur 100, 4 seulement portent la granulation, dans les mésolymphocytes environ 14 et dans les monocytes de la seconde forme $1/10^e$ plus ou moins; mais toutefois dans cette image sanguine il est facile de trouver des cellules encore non développées, complètement lymphoïdocytaires, qui présentent la granulation azurophile et sur 100 de ces cellules on peut en voir un tiers avec cette granulation. Enfin, chez le lapin on peut constater souvent un nombre très grand de cellules à granulation monobasophile, nombre qu'on n'observe qu'exceptionnellement chez l'homme et même chez le cobaye, mais on peut constater que ces proportions ne correspondent pas avec la diminution des cellules à granulations azurophiles.

Chez la souris blanche nous avons aussi un nombre de cellules polynucléaires très diminué. Les cellules à granulations azurophiles se trouvent dans une proportion relative double de celles du lapin, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires il n'y a pas tout à fait le double mais seulement 5 p. 100 de plus; par millimètre cube les totaux des cellules à granulations azurophiles donnent parfois le chiffre de l'homme adulte. Dans les cellules microlymphocytaires de la souris blanche on ne trouve la granulation azurophile que très rarement, c'est seulement dans les mésolymphocytes et les monocytes de la seconde forme qu'on peut

en trouver 20 p. 100 et 34 p. 100 respectivement qui la présentent. Comme chez le lapin et le cobaye, on trouve ici aussi des cellules jeunes lymphoïdes à forte basophilie et dans ces cellules on peut trouver 30 p. 100 avec la granulation azurophile.

Au total, le sang périphérique de la grenouille nous donne une image où les cellules polynucléaires ne présentent que la granulation oxyphile et la granulation monobasophile; le pourcentage de ces cellules est très infime, 12 p. 100 et par millimètre cube à peu près 600, tandis que les cellules à granulations azurophiles sur 100 globules blancs sont au nombre de 5, soit par millimètre cube au nombre de 250.

Nous voyons d'après ce tableau quelles sont les proportions et la répartition de la cellule à granulations azurophiles chez les animaux que nous avons utilisés pour nos expériences; nous pouvons constater les rapports qui existent entre ces cellules et les cellules qui portent la granulation ampho-oxyphile ou la granulation monobasophile et même lorsque aucune granulation neutrophile n'existe dans le sang d'un de ces animaux.

Etudions maintenant la répartition et les proportions dans lesquelles se trouvent les cellules avec la dite granulation, dans d'autres tissus de l'organisme de l'homme et de quelques animaux à l'état anormal.

Répartition de la granulation azurophile dans des tissus anormaux.

Nous avons fait notre étude non pas dans autant d'organes que nous aurions voulu, mais du moins, ceux que nous avons examinés nous ont donné une notion suffisante des proportions dans lesquelles se trouvent les cellules à granulations azurophiles. En général, soit dans les ganglions lymphatiques, soit dans la moelle osseuse, la rate ou les reins

dans lesquels un état histologique anormal peut s'observer, soit dans les structures, soit dans le nombre des cellules propres de ces tissus, le nombre de cellules à granulations azurophiles paraît suivre aussi des modifications.

Ganglions lymphatiques. — Dans les ganglions lymphatiques péribronchiques d'un individu mort de tuberculose pulmonaire, nous avons trouvé que les cellules lymphatiques de ces tissus avaient souffert quelques altérations surtout dans leur cytoplasme et encore plus accentuées dans les structures du noyau; dans ce tissu lymphocytaire les grands lymphocytes abondaient, leur cytoplasme était plus large, mais presque sphérique; parmi ces cellules nous avons pu constater que beaucoup d'entre elles présentaient la granulation azurophile et je répète, beaucoup par rapport au nombre qu'on observe dans un ganglion normal; il est facile de trouver de ces cellules avec la granulation azurophile, ce qui arrive difficilement à l'état normal. On voit quelquefois une partie de ces cytoplasmes avec une réaction oxyphile, cependant on peut distinguer parfaitement la granulation azurophile lorsqu'elle s'y trouve. Dans les cellules microlymphocytaires il est plus difficile de trouver la granulation, même lorsque le cytoplasme n'est pas aussi étroit qu'à l'état normal; il nous a semblé que les cellules microlymphocytaires de ces tissus anormaux qui contiennent la granulation azurophile sont dans une proportion à peu près normale.

Moelle osseuse et rate. — Dans ces tissus nous avons étudié les proportions de la granulation azurophile dans un cas de leucémie lymphoïde. Tous les histologistes sont d'accord en constatant l'augmentation considérable du nombre des cellules qui constituent ce tissu et cette prolifération cellulaire malgré sa transformation, en partie dégénéré, qui se fait au profit des cellules du type lymphoïdocytaire, lymphocytes, microlymphoïdocytes, cellules leucoblastiques, monocytaires et cellules leucoblastiques atypiques. Les

cellules promyélocyitaires dans ce cas sont très rares; les cellules oxyphiles ne paraissent pas, d'après leur présence, être nées dans ce tissu; dans cette image tissulaire à grande prolifération micro et mégallo-lymphatique, s'il est facile de trouver abondamment des cellules lymphoïdes à granulations azurophiles, sans aucune autre granulation, dans ce cas, comme dans l'étude des autres organes il est très difficile de donner des chiffres précis et exempts d'erreurs, étant donné l'énorme quantité de cellules qui se trouvent dans ce tissu.

Nous avons examiné les ganglions, la rate, le foie et d'autres organes d'un sujet mort de lymphosarcomatose : dans ces tissus nous avons constaté une prolifération de cellules lymphoïdes manifeste et nous avons pu constater aussi que la prolifération cellulaire ne se fait pas seulement du côté des cellules mononucléaires, mais aussi bien des cellules polynucléaires neutrophiles, oxyphiles et même monobasophiles. Dans ces tissus nous constatons une différence dans l'image cytologique, ici nous avons dans les grandes cellules leucoblastiques lymphoïdes de vraies cellules atypiques; cellules d'énormes dimensions et parfois avec un noyau en voie de division; on voit souvent le cytoplasme de ces cellules présenter une modification structurelle et chromophile tout à fait exceptionnelle et on peut constater toutes les variétés cellulaires du type lymphoblastique aussi bien que du type myéloblastique.

Les proportions des cellules à granulations azurophiles sont nettement augmentées dans ces tissus et cette augmentation est plus grande dans le tissu splénique, moins dans le tissu hépatique et d'autres tissus. On voit dans le tissu splénique, dans celui des ganglions de n'importe quelle région anatomique, un nombre considérable de grandes cellules mononucléaires à un noyau lobé-réniforme ou légèrement échancré, qui possèdent la granulation azurophile. Dans les cellules microlymphoïdocyitaires il est facile aussi de trouver

cette granulation et l'image cytologique donne parfaitement l'impression que la quantité absolue aussi bien que la quantité relative de ces cellules est fortement augmentée. Si dans le sang de ce même sujet nous avons trouvé que sur 100 cellules mononucléaires la moitié contenait la granulation azurophile, dans le tissu que nous étudions maintenant cette proportion était supérieure à la moitié; dans les tissus hépatiques nous l'avons trouvée moins fréquemment, mais dans la rate nous avons même pu constater que la proportion entre elles et les cellules polynucléaires neutrophiles était moins grande; d'autre part, beaucoup de cellules mononucléaires présentaient un atome d'oxyphilie dans leur cytoplasme, toujours quelques-unes contenant la granulation azurophile, d'autres sans aucune granulation; la proportion des cellules basoplasmiques avec granulations azurophiles était en général très augmentée.

Tissu à cellules du type épithélial. — Nous avons étudié ce tissu dans un cas d'épithélioma du rein, dans des cas d'épithélioma malpighien, dans le tissu dermo-conjonctif d'un cas de leucémie cutis et dans le tissu glomérulaire.

Dans le premier cas l'image cellulaire est connue : prolifération abondante et hyperplasie irrégulière du tissu épithélial où les cellules sont abondamment en formation mitotique; mais tous sont du même type, uninucléaire, même que dans leur cytoplasme puisse se présenter une oxyphilie partielle atypique, à cause que nous ignorons et que nous ne pouvons pas discuter pour le moment. Si dans ce tissu normal nous avons vu que les cellules à granulations azurophiles ne sont pas abondantes, dans ce cas où il existe une grande augmentation totale des cellules, celles qui contiennent la granulation azurophile se trouvent aussi augmentées et nous disons totalement, par champs microscopiques. Nous avons pu compter sur 10 ou 12 cellules épithéliales 3 ou 4 avec granulation azurophile, ce qui donne un

pourcentage de 20 à 25 p. 100 plus ou moins, chiffre qui comparé à celui du tissu normal est assez élevé. Dans un autre tissu conjonctif épithélial, dans lequel il y a aussi une prolifération abondante de ces mêmes cellules et un procès métaplasique apparent (grande quantité de cellules à granulation oxyphile, polynucléaires et mononucléaires) nous avons constaté que la proportion des cellules à granulations azurophiles était au contraire très réduite. Encore que dans cette préparation nous ayons trouvé proportionnellement un nombre de cellules à granulations azurophiles plus grand qu'à l'état normal.

Dans une autre image du tissu à cellules endothéliales, dans lequel le nombre de ces cellules n'était pas augmenté, où on pouvait voir seulement quelques altérations morphologiques du cytoplasme et de leur noyau, les proportions des cellules à granulations azurophiles étaient plus élevées apparemment que chez les mêmes tissus normaux du rein. Il nous a semblé avoir établi une proportion assez exacte de 12 à 15 p. 100 par rapport à 100 cellules de la même variété.

Finalement nous voyons que, dans des tissus autres que les tissus sanguins, les proportions des cellules à granulations azurophiles peuvent osciller par rapport aux cellules propres de ces tissus et pourtant, dans tous ces cas, on ne trouve pas des cellules à granulation neutrophile, bien que le cas puisse se présenter en provenance du sang circulant.

Nous allons voir maintenant dans quelles proportions se trouvent les cellules à granulations azurophiles dans d'autres images cytologiques, telles que celles que présentent quelques liquides séreux.

Pour étudier les cellules mono-oxyphiles du point de vue morphologique ou physiologique, les chercheurs se sont adressés fréquemment au liquide péritonéal du cobaye et au liquide séreux contenu dans des bulles produites artificiellement ou par une maladie de la peau. Dans ces dernières,

l'abondance des cellules mono-oxyphiles est manifeste, par rapport aux autres cellules mononucléaires du type lymphocytaire et monocytaire qu'on trouve dans ces liquides et on peut voir encore des cellules mononucléaires immaturées et des cellules en voie de division. Dans 5 champs microscopiques nous avons trouvé, sur 30 cellules, 9 à granulation oxyphile, 10 à noyau plurilobé à cytoplasme oxyphile, mais la granulation neutrophile n'était pas très nettement différenciée; 1 avec granulation monobasophile, 1 cellule lymphoïdocytaire nette à noyau leptocromatique avec nucléoles, protoplasme étroit et fortement basophile; toutes les autres cellules étant des micro et mésolymphocytes avec un cytoplasme large généralement. Dans ces cellules mononucléaires il y avait un mésolymphocyte et un microlymphocyte de la seconde forme avec granulation azurophile et si nous faisons un rapport cellulaire du liquide séreux que nous avons examiné, nous voyons que les chiffres des mononucléaires azurophiles seraient de 6,66 pour 100 cellules diverses et par rapport à 100 cellules mononucléaires de 20; 10 p. 100 des polynucléaires oxyphiles et 20 p. 100 de neutrophiles.

Dans le liquide péritonéal du cobaye où Weinberg et Seguin dans leurs études sur la biologie de la cellule oxyphile, ont trouvé diverses variétés de cellules lymphocytaires, petites et grandes lymphocytes et des cellules éosinophiles en grande quantité, 30 à 60 p. 100 (fait constaté par d'autres chercheurs); les chiffres que nous avons trouvé en étudiant la granulation azurophile sont les suivants (moyennes rapportées à 100 cellules) :

Polynucléaires α , 29.

Microlymphocytes et mésolymphocytes 48; à granulations azurophiles 19.

Monocytes 21 à granulation azurophile 6.

Leucoblastes 2 à granulation azurophile 0.

Au total : 25 cellules à granulations azurophiles. Si nous

comparons ce chiffre à celui du sang du cobaye, nous trouvons une différence de 8 p. 100 environ; par rapport à 100 cellules mononucléaires le nombre sera de 35 p. 100, à peu près le même que le chiffre sanguin. Dans cette image cellulaire les proportions entre les cellules de la même forme et variété avec granulation azurophile et sans granulation azurophile, entre les mésolymphocytes et microlymphocytes seront de 28,35 p. 100, entre les monocytes de 22,22 p. 100.

Dans un autre liquide péritonéal provenant d'un cobaye en expérience et où l'équilibre cellulaire est changé, voyons maintenant les proportions dans lesquelles se trouvent les cellules à granulation azurophile.

Polynucléaires oxyphiles : 31,20.

Microlymphocytes, 1 ^{re} forme :	8,43 à granulation azurophile	4,60
— 2 ^e —	19,64 —	13,57
Mésolymphocytes, 1 ^{re} —	1,06 —	—
— 2 ^e —	0,70 —	0,70
Monocytes 1 ^{re} —	8,015 —	0,96
— 2 ^e —	10,43 —	7,44
Indifférenciées	0,70 —	0,35
Cellules leucoblastiques	5,67 —	4,60
Grandes cellules lymphoïdes	3,80 —	0,00

Nous voyons que dans cette image, les cellules à granulation oxyphile ne sont pas augmentées sensiblement, mais que les cellules à granulations azurophiles ont augmenté de 10,92 p. 100; par rapport à 100 cellules mononucléaires on trouvera qu'il y a la moitié de ces cellules qui contient la granulation et entre les cellules mononucléaires du même type, nous aurons un pourcentage de plus de 48 p. 100 pour les lymphocytes et de 65 p. 100 pour les monocytes.

Nous finirons cette partie de nos recherches, en étudiant les proportions dans lesquelles se trouvent les cellules à granulations azurophiles dans quelques tissus du fœtus de cobaye, deux jours avant la naissance.

Tissu fœtal du cobaye. — Tschistowitsch et Jouvenitsch, qui se sont occupés de l'étude du sang fœtal du cobaye, ont trouvé que, chez un fœtus de 8 à 11 centimètres et de 17 à 40 grammes de poids, il y a 511 à 1.587 globules blancs par millimètre cube. Les cellules à protoplasme granuleux sont rares, de 6 à 30 par millimètre cube et dans le fœtus à terme ils ont trouvé 122 à 141 par millimètre cube. Les lymphocytes dans un nombre de 298 à 1.305, d'autres mononucléaires 55 à 408 et les formes de passage de 9 à 34 par millimètre cube et parfois ils n'ont trouvé aucune de ces cellules. Ils ont trouvé les polynucléaires dans une proportion de 7 à 9,9 p. 100 et les formes dites de passage 0,6 à 7 p. 100; grands mononucléaires 9,09 à 42,5 p. 100; lymphocytes 53,2 à 88,2 p. 100.

Nos résultats ont été très semblables et maintenant nous allons dire dans quelles proportions se trouvait la granulation azurophile.

Sang de vaisseaux utérins. — L'image de ce tissu nous a montré que les polynucléaires sont extrêmement rares; nous en avons trouvé seulement 8 p. 100 et parmi 100 cellules mononucléaires cette proportion.

Microlymphocytes	1 ^{re} forme :	3, à granulation azurophile	0
—	2 ^e —	17	40
Mésolymphocytes		35	25
Grands lymphoïdocytes		17	40
Cellules jeunes monocytoides		19	14
— à noyau irrégulier		8	6
Corps de Kurloff		1	1

Nous voyons donc que le pourcentage des cellules à granulations azurophiles est bien élevé. Les microlymphocytes à granulations azurophiles sur 100 cellules de la même forme sont dans une proportion de 58 p. 100, les mésolymphocytes de 71 p. 100, les cellules lymphoïdocytaires de 58 p. 100 et les monocytes ou grands lymphocytes 73 p. 100, des mono-

cytes à noyau irrégulier 75 p. 100 ; on peut constater que les cellules du type monocyttaire et les mésolymphocytes se trouvent en proportion presque égale à celle qu'on observe chez le cobaye adulte, et pourtant dans ces images sanguines nous n'avons trouvé que 8 p. 100 des cellules à granulation oxyphile.

Sang placentaire. — Dans le sang des vaisseaux du placenta, nous avons trouvé une image bien différente de la précédente. Les cellules polynucléaires ainsi que les cellules lymphoïdocytaires sont abondantes et sur 100 cellules mononucléaires nous n'en avons trouvé que 5 avec la granulation azurophile.

Pareillement dans le sang du cœur, les cellules à granulations azurophiles ne donnent pas un pourcentage de plus de 5 p. 100.

Dans le tissu hépatique aussi bien que dans le tissu rénal, les proportions des cellules à granulations azurophiles sont aussi petites et nous avons pu établir que sur 150 cellules, 3 seulement contenaient la granulation azurophile.

Rate. — Dans le tissu splénique nous allons trouver un pourcentage plus élevé et quimérite d'être relaté. L'aspect de cet organe chez le fœtus du cobaye est tout à fait l'aspect de la moelle osseuse ou plutôt l'aspect d'un tissu plus lymphoïde que myéloïde ; malgré la présence de quelques cellules polynucléaires oxyphyles et amphi-oxyphiles, nous avons pu constater que les cellules microlymphocytaires et monocyttaires prédominent d'une façon notable ; dans toutes ces cellules on peut trouver la granulation azurophile, c'est-à-dire dans toutes ses variétés, mais elle est plus fréquentée dans les cellules monocyttaires du type lymphatique ou peut-être de vrais splénocytes. On peut constater, d'autre part, que dans quelques cellules à un seul noyau, à cytoplasme basophile, la granulation azurophile se trouve à côté d'une autre granulation plus petite qui est une granulation amphi-oxyphile ou

oxyphile, mais non mûre. L'abondance des cellules mononucléaires ne nous a pas permis d'établir un pourcentage exact des cellules à granulations azurophiles, mais nous pouvons accepter qu'approximativement il y a de 20 à 25 p. 100 de mononucléaires qui contiennent cette granulation. Les polynucléaires à granulation amphi-oxyphile sont très rares, comme nous avons dit et nous n'avons pas pu constater non plus les cellules promyélocytaires qu'on observe dans le sang de la leucémie myéloïde chronique, comme non plus dans la moelle osseuse (1).

Après avoir étudié la répartition des cellules à granulations azurophiles dans divers tissus normaux et anormaux, et établi les différences qui peuvent s'observer dans ses proportions avec les différences de l'image sanguine dans le sens polynucléaire ou dans le sens mononucléaire, voyons si, expérimentalement, nous pouvons confirmer les faits précédemment donnés.

Etude expérimentale.

Nous nous proposons dans cette étude, de chercher si chez un même sujet dont on fait varier son image sanguine, le nombre de cellules à granulation azurophile varie aussi et si ces variations correspondent aux mêmes variations des autres cellules mononucléaires ou polynucléaires, c'est-à-dire, nous tâchons de reproduire expérimentalement les images sanguines déjà étudiées, mais au lieu de les observer sur différents sujets, de les observer sur un même sujet.

Beredska, avec des préparations arsenicales injectées au

(1) Nous passons sous silence l'étude numérique des cellules à granulation azurophile dans quelques organes des animaux de laboratoire parce qu'on trouve, relativement, les proportions que nous avons données chez l'homme : en tout cas nous devons signaler que soit dans les organes hématopoiétiques ou dans d'autres tissus, les proportions des cellules à granulations azurophiles sont toujours plus faibles que dans le sang du même animal et que c'est seulement dans la rate et la moelle osseuse qu'on peut constater des proportions plus ou moins notables.

TABLEA

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYMPHOCITES		MESOLYMPHOCYTES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCIÉS
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	
Mme 31 ans : avant injection 0,15 novarsenobenzol. 3/4 heures après				14-46		25-12	1-1
1 — — —				13-55		15-8	1-7
2 — — —				18-38		25-10	5-2
4 — — —				16-57		23-5	4-1
12 — — —				12-46		26-9	2-5
24 — — —				25-44		23-5	1-0
50 — — —				9-40		31-49	
				19-42		24-8	5-2
Mme 20 ans : avant 0,25 centg. arsenobenzol. 3/4 heures après				21-43		19-10	2-3
2 — — —				17-41		26-9	4-0
3 — — —				19-48		21-3	4-1
6 — — —				5-42		27-16	2-6
10 — — —				25-43		17-9	0-3
23 — — —				21-56		5-0	2-1
48 — — —				28-39		20-5	3-0
				34-24		24-8	1-2
Lapin 3 kg. 145 avant 0,055 m. novarsenobenzol. 3/4 heures après	0-16	1-23	0-5	1-28	0-10	0-14	
4 — — —	2-24	0-14	0-4	1-16	0-13	1-19	1-3
24 — — —	0-10	3-27	0-2	3-21	2-13	3-11	0-2
48 — — —	0-2	1-15	0-2	3-32	2-19	2-17	0-2
	0-13	1-17	0-1	6-27	2-15	4-10	0-2
Lapin 3 kg. 953 avant 0,065 m. 1 heure après	0-7	1-20	0-6	2-30	0-12	1-15	0-4
4 — — —	0-7	1-19	0-2	4-27	1-16	4-5	0-1
24 — — —	0-5	1-19	0-1	2-23	2-14	5-19	0-4
48 — — —	0-2	2-16	0-2	5-33	1-18	4-13	1-1
	0-4	3-22	0-1	2-19	2-20	7-14	1-2
Cobaye 770 gr. avant expé- rience. 1/2 h. après injection 0,10 c.	0-0	5-12	0-1	25-17	4-7	11-12	
2 — — —	0-0	11-5	0-1	22-12	13-6	13-8	0-2
4,30 — — —	0-2	7-7	0-1	21-7	7-4	19-11	2-1
24 — — —	0-2	5-7		20-12	8-3	20-6	0-3
48 — — —	0-0	8-5	0-2	21-15	11-6	14-8	1-2
	1-1	7-7	0-1	21-15	7-12	10-11	0-0
Cobaye 835 gr. avant expé- rience. 3/4 heures après 0,20 cent.	0-2	6-14	0-2	20-23	6-16	4-4	0-3
3 — — —	0-1	6-17	0-1	19-20	3-13	4-5	1-6
6 — — —		6-8		17-15	4-4	8-9	1-7
24 — — — (quelques heures avant de mourir).	1-1	6-11		15-6	4-9	4-11	3-3
		6-3		9-6	5-7	9-11	0-3

CELLULES DE TUMOR	LEUCOBLASTES PROMYELOCYTES	MONONUCLEAIRES A CORPS KURLOFF	0.0 %	0.0 %	0.0 %	mm ³ %	POLYNUCLEAIRES ε ou β 0/0	POLYNUCLEAIRES α ET γ 0/0	POLYNUCLEAIRES ε ou β PAR MM ³	GLOBULES BLANC PAR MM ³
0-1			12.32	18.5	40	985	67.59	1.53	5.407	8.800
0-1			8.17	22.02	29	555	64.4	4.51	4.379	6.800
0-2			14.75	15.99	48	1.032	65.53	3.69	4.587	7.000
			12.52	16.6	43	1.252	67.93	2.91	6.793	10.000
			12.06	18.12	40	1.809	67.34	2.41	7.070	10.500
1-1			19.06	19.18	50	1.334	56.1	5.72	3.927	7.000
0-1			13.37	20.06	40	1.069	64.21	2.31	5.136	8.000
			15.61	16.94	48	1.280	63.84	3.58	5.235	8.200
0-2			11.94	16.48	42	1.011	68.46	3.11	5.819	8.500
0-3			17.13	19.3	47	1.207	60.58	2.91	4.483	7.400
0-4			11.35	15.45	44	998	70.21	2.06	6.178	8.800
1-1			9.14	17.01	35	914	72.51	1.30	7.251	10.000
1-2			11.57	15.27	43	1.180	69.62	3.40	7.108	10.200
4-2	7-2		14.85	13.26	39	1.114	56.87	4.96	4.265	7.500
	2-3		13.72	13.09	53	1.303	70.02	2.58	6.652	9.500
0-2	1-2		18.79	12.52	60	1.691	63.33	2.00	5.969	9.000
0-2			1.14	55.98	2	73	37.14	17.71	2.377	6.400
0-2			2.55	48.99	5	104	31.79	6.92	1.303	4.100
0-3			1.65	13.37	11	198	82.83	2.10	9.939	12.000
0-3			4.93	56.76	8	336	30.86	7.40	2.624	6.800
0-2			7.43	50.00	13	579	37.93	4.58	2.958	7.800
0-2			2.12	50.95	4	123	38.82	7.97	2.251	5.800
0-3			5.06	45.66	10	298	41.11	8.12	2.425	5.900
0-5			1.82	16.56	10	205	76.42	5.14	8.635	11.300
0-2			5.50	36.79	13	368	44.25	2.19	2.965	6.700
0-3			8.56	48.56	15	773	36.57	6.28	3.218	8.800
0-2		1-3	15.39	18.24	46	2.508	62.62	3.69	10.207	16.300
0-1		3-3	21.80	13.38	62	2.136	61.61	3.06	5.637	9.800
1-2		2-4	23.52	15.03	61	2.069	59.84	1.54	5.266	8.800
	2-3	3-4	11.78	8.54	58	1.849	77.39	2.23	11.149	15.700
		5-3	32.95	21.97	60	2.866	43.95	1.09	3.823	8.700
0-1		3-4	25.26	26.50	49	3.157	46.63	1.55	5.828	12.500
			15.97	28.42	36	1.740	46.66	8.43	5.086	10.900
0-2		2-0	20.91	38.9	35	2.153	38.32	1.79	3.947	10.300
0-3		4-14	7.90	11.41	40	2.275	78.37	1.77	22.570	28.800
1-2		1-19	6.71	10.43	38	1.932	81.17	1.15	23.377	8.800
3-9		11-22	4.45	5.69	44	1.312	89.70	0.10	26.461	9.500

cobaye et au lapin, obtenait une modification des images sanguines de ces animaux, suivant la quantité de préparation arsenicale injectée; le total de globules blancs augmentant parfois, diminuant d'autres fois, et d'autres fois restant la même quantité pendant différentes périodes.

Sicard et Bloch observèrent qu'après l'injection d'arséno-benzol la réaction leucocytaire était presque nulle. Lambert et Cassidi avec des injections de salvarsan chez les lapins, constatèrent une diminution des globules blancs suivie d'une augmentation portant surtout sur les polynucléaires. Léger utilise l'émétique, Yakinoff l'atoxyl ainsi que Thomas Uhlenhuth, Neisser obtient avec l'arséno-benzol une hyperleucocytose forte et durable pouvant atteindre 38.000 globules blancs par millimètre cube. Herxheimer et Schönenfeld obtiennent une augmentation de 28.000, Brändel et Kleingenstein plus de 15.000. Spiethoff 12 heures après avoir injecté 0,60 centigrammes d'arséno-benzol, trouve une grande augmentation de polynucléaires neutrophiles qui dure plusieurs jours; Hirschfeld trouve une légère augmentation du total des globules blancs sans augmentation des cellules mononucléaires; Torday constate une diminution des globules blancs trois jours après, d'autre fois une augmentation. L. Jakimoff et K. Jakimoff obtiennent, après injection d'arséno-benzol au lapin, des changements assez sensibles dans le nombre et les proportions des globules blancs : d'abord une augmentation totale durant plusieurs jours, une diminution lorsque la dose injectée a été forte, mais en constatant toujours une diminution au commencement en se traduisant de cette manière; première phase : diminution des lymphocytes et augmentation des polynucléaires le même jour de l'injection ; seconde phase : augmentation des lymphocytes et diminution des polynucléaires le jour suivant. Thévenot et Brissaud observent deux à trois jours après, une diminution des globules blancs et enfin d'autres expérimentateurs obtiennent des résul-

tats semblables en se servant des divers préparés arsenicaux.

De ces résultats nous pouvons conclure, qu'en réalité il s'effectue une modification de l'équilibre leucocytaire ainsi que des quantités par millimètre cube des globules blancs, lorsqu'on injecte dans le sang d'un animal une préparation arsenicale.

Nous autorisant de ces résultats, nous avons injecté par voie intraveineuse chez l'homme et par voie péritonéale chez le lapin et le cobaye, différentes doses d'une dilution de novarsénobenzol dans l'eau salée à 4 ou 5 pour 1000 et nous avons obtenu les résultats que nous donnons dans le tableau N° XII et que nous allons analyser ensuite :

Nous avons donc, dans ce tableau, 6 cas expérimentaux où l'augmentation des globules blancs dans le sang est constatée, mais avec des variations différentes après l'injection. Nous étudierons chaque cas à chacune des périodes que nous donnons et auxquelles nous avons fait l'examen de l'image sanguine.

Dans le premier cas nous voyons que la première image représente un total des globules blancs qui ne dépasse pas beaucoup le total normal, les cellules polynucléaires non plus, la proportion relative des cellules à granulations azurophiles est seulement supérieure de 1,97 p. 100; sur 100 cellules mononucléaires on trouve néanmoins une augmentation de 7 p. 100; par millimètre cube de 233, ce qui constitue vraiment une augmentation sensible. Trois quarts d'heure à une heure après une injection intraveineuse de 15 centigrammes d'arséno-benzol, nous constatons une diminution totale des cellules sanguines portant sur les cellules polynucléaires neutrophiles, pendant que les cellules mononucléaires restent dans une proportion relative invariable, après trois quarts d'heure et après une heure et par millimètre cube légèrement diminuée. Dans cette période, les cellules à

granulations azurophiles ont diminué relativement et totalement trois quarts d'heure après, pendant que dans l'image suivante, une heure après, nous constatons une augmentation : entre 100 cellules mononucléaires, de 8 cellules à granulations azurophiles et par millimètre cube, seulement une légère augmentation de quelques cellules (en nous rapportant à la première image). Deux heures après l'injection, soit la quatrième image sanguine, les totaux des globules blancs ont augmenté sensiblement et cette augmentation porte sur les cellules polynucléaires neutrophiles, sur les cellules mononucléaires sans granulation azurophile, tandis que les cellules à granulations azurophiles ont augmenté seulement par millimètre cube, mais leur proportion relative est restée invariable ou plutôt diminuée; cette proportion des cellules à granulations azurophiles serait tout à fait semblable à la première image, avant l'injection, en pourcentage. Dans la cinquième période, augmentation du chiffre total des globules blancs et toujours principalement des polynucléaires neutrophiles, bien que ce chiffre relatif n'ait pas varié; celui des cellules oxyphiles est diminué et celui des cellules azurophiles reste aussi invariable, cette fois ce sont les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles qui commencent à augmenter relativement et totalement. Le chiffre total des cellules à granulations azurophiles est pourtant augmenté et dans la sixième période une diminution totale et relative des polynucléaires neutrophiles s'observe, pendant que les cellules à granulations azurophiles augmentent de 10 p. 100, c'est-à-dire sur 100 cellules mononucléaires on en trouve la moitié qui présentent cette granulation. Vingt-quatre heures après l'injection, nous avons une image sanguine où les cellules polynucléaires, étant déjà relativement et totalement dans un nombre à peu près comme avant l'injection, les cellules à granulations azurophiles se trouvent dans les mêmes conditions et seules les cellules mononuclé-

aire sans granulation azurophile se trouvent augmentées. Après 48 à 50 heures, les cellules polynucléaires sont encore dans cette proportion et totalement plus proche de l'image initiale, mais cette fois les cellules à granulations azurophiles ne présentent pas une proportion comme précédemment, elles sont augmentées de 3,30 p. 100 relativement; sur 100 cellules mononucléaires il y en a presque la moitié qui la contient et par millimètre cube nous constatons 300 cellules à granulation azurophile en plus.

En passant au deuxième exemple, nous trouvons des variations aussi diverses qui, au total, ne diffèrent pas des variations du premier exemple; dans ce cas nous avons (deuxième image sanguine), la différence de ce que le chiffre absolu et relatif des cellules neutrophiles, plus bas que dans la première image correspondante, les cellules oxyphiles relativement égales et totalement moins, les cellules à granulations azurophiles n'ont pas diminué et au contraire, elles sont augmentées de 5 p. 100 relativement, et totalement de 250 à peu près, c'est-à-dire qu'en suivant les polynucléaires sa marche régulière dans les deux sujets à cette période, les cellules à granulations azurophiles ont suivi un changement différent; dans la troisième période, c'est-à-dire deux heures après l'injection, nous voyons que l'image sanguine, en ce qui concerne la granulation azurophile, est identique à la période initiale, elles sont diminuées; mais les cellules à granulations neutrophiles ont augmenté relativement et totalement; dans la quatrième période on y voit une augmentation de cellules neutrophiles qui correspond à une diminution générale, sensible, des cellules à granulations azurophiles. Ces cellules, dans l'image sanguine suivante, commencent à augmenter tant relativement que totalement, tandis que les cellules neutrophiles restent à peu près en nombre invariable; celles-ci continuent à diminuer et les cellules à granulations azurophiles se montrent en nombre à peu près

pareil; on verra seulement une diminution, par rapport à 100 cellules mononucléaires; 23 à 24 heures après, il y a encore une augmentation totale et relative des cellules polynucléaires neutrophiles, totale des cellules à granulations azurophiles, qui correspond à un chiffre relatif par rapport à 100 globules blancs, à peu près égal au précédent, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires il y en aura 53 p. 100 avec la granulation. L'augmentation de ces cellules continue 48 heures après l'injection, augmentation assez sensible, relative et totale, tandis que les cellules à granulations neutrophiles reviennent, comme dans le premier exemple, à leur chiffre primitif.

Si nous passons maintenant à l'étude des images sanguines données par les lapins après l'injection de 5 centigrammes de néo-arséno-benzol, nous pouvons voir qu'elles sont à peu près les mêmes que celles des deux cas précédents, mais les variations sont encore plus nettes et plus définies. Nous voyons que pendant que l'ampho-oxyphilie augmente ou diminue alternativement, les cellules à granulations azurophiles augmentent relativement et d'une façon plus sensible, encore en total par millimètre cube. Dans les deux cas, après 48 heures, les cellules à granulations azurophiles sont augmentées en nombre très sensiblement, pendant que les cellules à granulation ampho-oxyphile reviennent aussi à ce chiffre primitif, c'est-à-dire les mêmes résultats que ceux que nous avons obtenus chez l'homme.

Ajoutons que les cobayes chez lesquels nous avons injecté une dose toxique de la même préparation arsenicale, ont présenté des images sanguines quelque peu différentes; les cellules ampho-oxyphiles, tant relativement que totalement, diminuent une demi-heure à 2 heures 1/4 après l'injection, ainsi que le chiffre total des globules blancs. Les cellules à granulations azurophiles dans ces deux images sanguines se trouvent, par rapport à 100 globules blancs, augmentées environ de

6 à 8 p. 100 et par rapport à 100 cellules mononucléaires, de 12 p. 100 ; par millimètre cube ces cellules diminuent de 400 à 500 environ. Quatre heures et demie après, nous avons une image sanguine où l'augmentation des cellules à granulation amphi-oxyphile est assez considérable et dans cette image les cellules à granulations azurophiles sont diminuées relativement et totalement, mais toujours dans une proportion plus grande que dans la période initiale, par rapport à 100 cellules mononucléaires, non pas dans d'autres rapports. 24 heures après, l'image sanguine est invertie par rapport aux cellules à granulation amphi-oxyphile et cellules à granulations azurophiles, c'est-à-dire que les premières ont diminué pendant que les secondes ont augmenté, mais non pas dans les mêmes proportions (ce qu'il faudra retenir attentivement) et après 48 heures, les cellules mononucléaires sans granulation azurophile se trouvent dans la plus grande proportion, à peu près égale aux cellules à granulations azurophiles.

Finalement dans le sixième exemple nous voyons des images sanguines bien différentes : après une première diminution relative et totale des cellules amphi-oxyphiles $\frac{3}{4}$ d'heure après l'injection, une augmentation considérable de ces cellules se constate, augmentation qui persiste jusqu'au moment de la mort de l'animal. Dans ces images sanguines des cellules amphi-oxyphiles, nous trouvons que les cellules à granulations azurophiles augmentent d'abord par millimètre cube et, par rapport à 100 cellules blanches, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires on trouve la même quantité qu'avant l'injection. Après 3 heures, par millimètre cube, elles continuent à augmenter et entre 100 cellules mononucléaires il y a seulement une augmentation de 5 p. 100 ; 6 heures après l'injection de la dose mortelle et 24 heures après, les cellules à granulations azurophiles sont dans une proportion relative plus basse progressivement et par millimètre cube le nombre de ces cellules est encore diminué, le

pourcentage rapporté à 100 cellules mononucléaires donne un chiffre presque invariable.

Dans ces deux derniers cas nous devons faire observer les rapports des cellules à corps de Kurloff, en constatant que dans les premiers cobayes, celles qui contiennent aussi la granulation azurophile, se maintiennent dans un chiffre presque invariable et dans le second cas elles augmentent graduellement jusqu'à la dernière image sanguine.

Nous avons cherché les proportions des cellules à granulations azurophiles dans d'autres tissus du cobaye après l'injection du néo-arséno-benzol; nous avons voulu constater s'il existe aussi une modification de ces rapports en restant ces autres tissus sans présenter des cellules autres que les mononucléaires ou cellules anormales. Nous avons constaté que dans les cas où l'image sanguine présentait une grande quantité de cellules à granulation amphi-oxyphile, la moelle osseuse contenait aussi une grande proportion de ces cellules, tandis que les cellules à granulations azurophiles se trouvaient en proportion plus basse que celles qu'on trouve dans la moelle osseuse normale. Il nous fut très difficile de trouver quelques cellules leucoblastiques avec cette granulation. Dans le tissu hépatique, dans le tissu rénal et dans le tissu splénique, au contraire, les cellules à granulations azurophiles étaient très abondantes et dans le dernier nous constatons beaucoup de ces granulations dans des cellules à un cytoplasme presque oxyphile et aussi dans des cytoplasmes avec une forte basophilie. Dans ce dernier tissu les cellules polynucléaires à granulation amphi-oxyphile étaient abondantes, tandis que dans le tissu hépatique et rénal, où existait de la même façon une augmentation des cellules à granulations azurophiles, il n'y avait pas de cellules à granulation autre. Dans quelques ganglions lymphatiques nous trouvons les cellules à granulations azurophiles moins abondantes que dans les autres tissus, mais plus encore que dans

la moelle osseuse. Dans le liquide péritonéal, le nombre de cellules à granulations azurophiles n'était pas augmenté, nous en trouvons 40 p. 100, tandis que les cellules à granulation amphi-oxyphile étaient en nombre assez élevé et même il y avait des cellules promyélocytaires sans présenter la granulation azurophile.

On voit donc que les proportions des cellules à granulations azurophiles sont moindres dans la moelle osseuse, où il existe une abondance des cellules à granulation oxyphile et dans les autres organes sans avoir de ces dernières cellules, elles étaient dans un nombre un peu plus élevé que la normale, mais dans les tissus spléniques où existaient l'une et l'autre, il y avait des modifications dans la proportion des cellules à granulations azurophiles.

Autres exemples des images sanguines obtenues expérimentalement.

En cherchant les proportions et les rapports dans lesquels se trouve la granulation azurophile dans des images de sang dont nous voulons provoquer des changements contraires, c'est-à-dire, en diminuant le nombre total des globules blancs, déjà principalement sur les cellules neutrophiles ou amphi-oxyphiles; en augmentant ou en diminuant les cellules à granulation mono-oxyphile ou l'une et l'autre à la fois, nous avons dû chercher la façon de rendre ces changements possibles.

Les expériences de Metchnikoff, Cantacuzène, Oppel, Massart et Bordet, Popoff, Wagner, Maurel, Gabritschewski et d'autres auteurs qui ont étudié la phagocytose, ont donné des résultats que nous pouvons utiliser pour le but que nous nous proposons d'atteindre. Metchnikoff, Gabritschewski, Binz ont constaté que la quinine, à certaines doses, peut produire une diminution du nombre total des globules blancs; Maurel constate la même chose, Binz aussi, Scharembroisch constate

que 3 grammes de quinine absorbé par un homme de 60 kilos abaisse d'un quart le chiffre normal et les proportions des globules blancs, baisse qui dure plusieurs heures; Zahn, Kohler, Jerusalemsky confirmaient ce fait; Hayem le discute et Vincent en faisant de nombreuses expériences, tant chez l'homme que chez le lapin et chez le cobaye, constate une diminution d'environ 4.000 par millimètre cube, une heure après l'ingestion de 60 centigrammes de quinine. Cantacuzène observe que l'injection intra-péritonéale d'un centimètre cube de teinture d'opium par 200 grammes d'animal, produit aussi une diminution ou arrête l'augmentation des globules blancs, Oppel confirme ces recherches, Popoff obtient le même résultat en se servant de la morphine et Chaltier ne trouve pas de différence chez les morphinomanes où il trouve qu'il existe une augmentation des globules blancs lorsque la désintoxication se produit.

Maurel et Benani constatent que la diminution des globules blancs du sang se produit après inhalation de vapeurs de chloroforme; Loewy et Paris constatent que pendant l'anesthésie il y a une augmentation de polynucléaires, précédée d'une diminution; Massart et Bordet constatent la diminution; les premiers dans leurs observations choisissaient des individus opérés et des animaux, et trouvant en cours de l'anesthésie et à la fin, une diminution légère des neutrophiles, totale des mono-oxyphiles, et 24 heures après l'anesthésie, une augmentation des polynucléaires neutrophiles de 85 p. 100. Gui, Goddall et Reid ne trouvent pas de changements sensibles pendant l'anesthésie par le chlorure d'éthyle.

Labbé, Lortat-Jacob observent qu'après l'injection d'iodure de potassium il se produit dans le nombre des globules blancs du sang périphérique, des changements semblables à ceux produits par l'arsenic; le nombre des cellules à granulation oxyphile augmente ainsi que le nombre des cellules à granulations neutrophiles.

Après l'action des rayons X, Aubertin et Beaujard ont observé une augmentation immédiate du nombre total des globules blancs, de 12 à 19.000 portant sur tous les polynucléaires et 8 heures après, un chiffre normal; en répétant, ils ont trouvé aussi une augmentation des cellules polynucléaires suivie d'une augmentation des cellules mononucléaires. D'autres auteurs ont obtenu des faits semblables.

Lœper et Crouzon, étudiant l'action de l'adrénaline sur le sang, ont trouvé que cette substance exerce une action manifeste : l'augmentation des globules blancs par millimètre cube était notable et portait sur les cellules polynucléaires neutrophiles; suivant cette augmentation il y avait augmentation des mononucléaires et des cellules à granulation oxyphile; les auteurs donnent des chiffres, après l'injection d'un dixième de milligramme à un lapin, de 30.000 à 50.000, le maximum sera atteint 24 à 36 heures après l'injection et durera pendant 4 jours. W. Frey en étudiant l'action de l'adrénaline et la pilocarpine chez le lapin et le cobaye, trouvait qu'il y avait une augmentation immédiate des lymphocytes. Pappenheim nous dit que, tandis que l'adrénaline produit une augmentation des cellules neutrophiles, la pilocarpine produit une augmentation des lymphocytes et des cellules oxyphiles; au contraire, Gley, d'après ses expériences, conclut qu'il n'y a pas d'antagonisme entre ces deux substances.

En somme, ce qui est certain et nous importe seul, c'est que nous pouvons nous servir des substances mentionnées pour obtenir une modification dans un sens ou dans l'autre de l'image sanguine. La quinine nous l'avons fait ingérer à la dose de 0,35 centigrammes en une seule fois, chez l'homme, et chez quelques animaux nous avons injecté par la voie intrapéritonéale et par kilogr. d'animal, 0,08 centigrammes d'une solution de chlorhydro-sulfate de quinine. La morphine nous l'avons utilisée à différentes doses en injections hypodermiques chez le cobaye; le chloroforme a été utilisé par nous

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYMPHOCITES		MÉSOLYMPHOCITES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCIÉS
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	
M ^m 31 ans. Avant l'ingestion de 0,35 centg. de quinine.	1-7	4-19	0-10	19-19	1-2	10-2	1-5
3/4 heure après.	0-5	3-18	0-4	16-25	1-5	13-5	1-3
5 — —	3-9	3-22	0-3	8-30	1-2	11-2	0-6
5 jours après.	1-9	4-17	0-4	18-22	2-5	13-0	1-4
Mlle 26 ans. Avant ingestion.	0-10	3-17	0-12	12-29	2-1	9-2	0-3
3/4 heure après.	2-26	2-21	1-2	13-25	1-1		
5 — —	0-30	2-22	0-2	4-18	1-1	10-0	1-9
4 jours — —	0-15	2-22	1-3	7-23	2-3	14-2	1-5
M. 44 ans. Avant l'ingestion.	0-15	4-13	0-1	24-17	4-2	9-3	3-5
3/4 heure après.	0-12	2-10	0-2	25-15	5-3	11-3	3-8
5 — —	0-8	2-10		24-18	4-6	11-10	2-5
5 jours — —	0-11	4-13	1-2	17-18	4-6	11-6	3-5
Cobaye 720 gr. avant l'injection de 0,08 centg. de quinine.	0-1	6-11		21-16	3-8	10-9	3-7
3/4 heure après.	0-1	2-11	0-2	22-22	1-13	7-11	2-5
5 — —	0-1	2-13		13-25	1-12	11-13	1-2
Cobaye 670 gr. avant l'injection de 0,01 centg. de morphine.	1-5	3-13		18-25	2-10	5-8	1-5
20 minutes après	0-3	3-12	0-3	19-28	0-12	5-8	0-4
2 h. 15 après	0-8	1-14	0-2	15-30	0-13	3-8	0-2
Cobaye 580 gr. avant injection de 0,03 centg. de morphine.	0-0	4-16	0-1	18-25	2-14	6-7	1-4
20 minutes après.	1-10	8-21		4-17	1-25	4-6	
M. 54 ans. Avant anesthésie par le chloroforme.	1-3	2-11	0-1	10-19	5-2	30-3	2-7
Pendant l'anesthésie.	0-1	1-10	0-1	13-19	3-5	23-12	3-6
Mlle 26 ans. Avant anesthésie.	0-10	6-23	0-3	20-22	2-0	8-3	0-3
Pendant l'anesthésie.	0-15	3-23	0-2	17-22	1-4	7-2	2-0
M. 35 ans. Avant l'anesthésie.	0-6	4-14	0-1	13-7	6-1	28-4	4-10
Pendant l'anesthésie.	0-8	3-6	0-2	17-13	3-0	24-6	5-6
Grenouille. Avant l'anesthésie chloroformique.		0-15		3-31		4-36	
Pendant l'anesthésie.		0-10		1-40		0-38	

CELLULES DE TURK $\zeta-0$	LEUCOBLASTES PRONYÉLOCYTES $\zeta-0$	CELLULES A CORPS DE KURLOFF	$0/0$ ζ	$0/0$ 0	100 ζ	PAR mm ² ζ	POLYNUCLÉAIRES e- β $0/0$	POLYNUCLÉAIRES α ET γ $0/0$	POLYNUCLÉAIRES e- β OU α m/m'	GLOBULES BLANCS PAR m/m'
0-1			11.08 22.57 36	22.57 20.62 34	36	775	62.28 63.75 61.75 58.49	4.04 4.99 3.15 3.76	4.359 4.590 4.322 3.801	7.000 7.200 7.000 6.500
			10.61 9.10 14.68	20.62 25.96 21.02	34 29 39	764 637 954				
			12.77 11.17 5.27 11.16	35.97 33.65 24.11 33.28	26 25 18 27	766 692 368 714	46.82 48.43 65.88 48.96	4.38 6.72 4.69 9.53	2.809 3.002 4.611 3.133	6.000 6.200 7.000 6.400
			9.52 10.86 9.13 11.13	12.15 12.75 12.18 16.76	44 46 43 46	761 923 913 890	783 75.65 78.46 71.22	1.08 0.70 0.21 0.83	6.187 6.430 7.846 5.697	8.000 8.500 10.000 8.000
0-2		1-2	19.01	24.23	44	3174	51.94	4.75	8.674	16.700
0-1		1-0	1.57	29.16	35	1381	49.09	5.85	4.319	8.800
		1-4	10.16	24.91	29	1249	64.56	0.00	7.940	12.000
		1-3	14.49	32.41	31	1440	47.88	5.15	4.852	9.800
	0-2	1-2	13.72	35.28	28	1083	47.05	3.92	3.717	7.900
		0-2	7.07	30.20	19	707	58.95	3.72	5.895	10.000
0-6	0-4	0-2	14.61	32.68	31	1583	51.18	1.41	4.862	9.500
		2-1	8.48	34.04	20	932	57.02	0.42	6.272	11.000
0-2	2-0		9.13	8.48	52	958	82.15	0.17	8.625	10.500
0-1	2-0		7.23	8.88	45	780	83.07	0.00	9.057	10.800
			10.13 13.22	22.67 26.61	36 31	925 688	57.97 50.07	3.10 1.84	3.404 3.190	6.800 10.200
0-1										
0-1	1-0		10.68	8.40	56	1089	80.30	0.57	4.057	7.000
0-2	4-1		8.98	7.06	56	943	83.44	0.48	8.761	10.200
			70 1.00	82.00 88.00		385 44		" "	605 484	5.500 4.400

à l'occasion des interventions chirurgicales, et aussi expérimentalement chez la grenouille. Nous avons utilisé l'iodure de potassium à dose de 0,50 centigrammes en solution aqueuse et en une seule fois, chez l'homme et à des doses plus faibles chez la grenouille. Nous avons injecté chez l'homme 10 gouttes d'adrénaline au millième et chez l'homme aussi, nous avons injecté un centigramme de nitrate de pilocarpine. Les individus que nous avons examinés après l'action des rayons X ont été soumis à 4 H.

Dans toutes nos expériences nous avons choisi un certain nombre d'exemples où l'image sanguine a été réellement modifiée, mais nous devons ajouter que les résultats déjà décrits par quelques chercheurs nous les avons obtenus d'une façon nette et avec des petites variations qui ne méritent pas d'être prises en considération. Nous nous bornons à donner quelques exemples comme types, sans discuter d'autres questions qui ne soient pas la répartition et les proportions des cellules à granulations azurophiles dans ces images sanguines, modifiées de la façon dont nous avons déjà parlé.

Dans le tableau XIII nous donnons quelques-uns de ces exemples, réservant les autres pour le moment où nous étudierons la physiologie de la granulation azurophile.

Les images du sang que nous donnons dans ce tableau sont bien différentes lorsqu'on les étudie séparément, mais dans leur ensemble elles donnent un résultat à peu près semblable. Dans le premier exemple nous constatons que dans les trois images après injection de la quinine, les totaux des globules blancs par millimètre cube ainsi que les cellules polynucléaires neutrophiles n'ont pas varié ou seulement dans une quantité très peu sensible. Les polynucléaires à granulation oxyphile, ainsi que les mononucléaires à granulations azurophiles, ont varié relativement cinq heures après l'ingestion, cette variation consiste dans une diminution d'abord pour les oxyphiles et après pour les mononucléaires azu-

rophiles ; la dernière image de ce cas montre une diminution des cellules polynucléaires neutrophiles, diminution de 4 p. 100 à peu près. Des variations assez notables se remarquent du côté de la granulation azurophile, soit par rapport à 100 globules blancs ou à 100 cellules mononucléaires : on constate une diminution jusqu'à 10 p. 100 par rapport à 100 cellules mononucléaires et par millimètre cube de 138, à la cinquième heure. Les cellules à granulations azurophiles, dans la dernière image sanguine, se montrent en proportion plus grande que dans l'image primitive et seulement le pourcentage rapporté à 100 cellules mononucléaires donne un chiffre à peu près semblable. Dans le second exemple nous constatons encore des variations plus nettes et différentes du côté des cellules à granulation neutrophile ; cinq heures après l'ingestion de la quinine il y a une augmentation relative et totale de ces cellules, de 19 p. 100 environ et de 1.800 par millimètre cube ; les cellules à granulation oxyphile montrent aussi une augmentation qui commence $3/4$ d'heure après ; dans ces différentes images sanguines on voit que les cellules à granulations azurophiles ont varié de la même façon que dans le premier exemple, mais en diminuant plus notablement cinq heures après l'ingestion de la quinine et au moment où les cellules polynucléaires ont augmentés. La diminution atteint par rapport à 100 globules blancs de 7 p. 100 par rapport à 100 mononucléaires 8 p. 100 et par millimètre cube à peu près 400 ; quatre jours après l'ingestion de la quinine nous constatons dans cet exemple que les cellules à granulations azurophiles reviennent à leurs proportions primitives, ainsi que les cellules polynucléaires neutrophiles. Dans le troisième exemple on peut constater que les cellules à granulation neutrophile restent invariables, et seulement la troisième image montre une augmentation totale de ces cellules ; les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles restent aussi sans variations et seul le

chiffre total donne une augmentation cinq heures après l'ingestion. Les cellules à granulations azurophiles ont diminué relativement au moment de l'augmentation des cellules polynucléaires neutrophiles ; par rapport à 100 cellules mononucléaires les variations sont de 2 à 3 p. 100, variations peu sensibles ; par millimètre cube, 3/4 d'heure après l'ingestion de la quinine jusqu'à quatre jours après, on voit une augmentation de ces cellules qui atteint le chiffre de 923, c'est-à-dire presque 200 de plus que dans l'image sanguine initiale.

Si nous observons maintenant les images sanguines données par les cobayes après injection de 8 centigrammes de quinine, nous trouvons les mêmes variations en ce qui concerne les cellules à granulations azurophiles ; elles diminuent relativement et totalement par millimètre cube, tandis que les cellules à granulation ampho-oxyphile restent relativement dans le même chiffre et par millimètre cube avec un chiffre plus petit. Cinq heures après l'injection, l'image sanguine du cobaye montre une augmentation des cellules polynucléaires ampho-oxyphiles, tandis que les cellules à granulations azurophiles restent relativement et totalement dans une quantité moins élevée ; les différences de ces chiffres sont par rapport à 100 cellules mononucléaires de 15 p. 100 et par millimètre cube de près de 2.000.

Après l'injection d'un quart de centigramme de morphine par 200 grammes de poids d'animal, nous observons sur le cobaye, que 20 minutes après l'injection, le total des cellules sanguines a diminué de 200 à peu près ; les cellules à granulation ampho-oxyphile restent dans les mêmes proportions ; il y a une petite augmentation du côté des cellules mononucléaires sans granulations azurophiles ; les cellules à granulation oxyphile diminuent et dans ces images du sang nous constatons que les cellules à granulations azurophiles commencent à diminuer relativement et totalement par milli-

mètre cube, à partir de 20 minutes après l'injection et 2 heures 1/4 après nous trouvons relativement une différence de 7 p. 100 par rapport à 100 globules blancs, par rapport à 100 cellules mononucléaires de 11 p. 100, par millimètre cube nous constatons aussi une différence de 700 environ.

Dans l'autre exemple, après une dose de 1 centigramme de morphine par 200 grammes d'animal, les images sanguines sont tout à fait changées : en ce qui concerne les polynucléaires à granulation amphi-oxyphile elles augmentent pour 100 et par millimètre cube de près de 2.000, ainsi que les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, tandis que pour les cellules à granulations azurophiles sur 100 mononucléaires on en trouve seulement 20 avec cette granulation, 20 minutes après l'injection, c'est-à-dire une différence de 11 ; par millimètre cube il y a une différence de plus de 600.

D'après ces six exemples nous pouvons dire en résumé, que les cellules à granulations azurophiles dans les images sanguines ou les cellules sanguines en général diminuant plus ou moins par millimètre cube et où les cellules neutrophiles et amphi-oxyphiles, ainsi que les oxyphiles diminuant ou augmentant irrégulièrement, les cellules à granulations azurophiles diminuent tant dans leur pourcentage que par millimètre cube de sang (diminution ne correspondant pas toujours à l'augmentation ou à la diminution des cellules polynucléaires) tandis que presque toujours les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles restent dans un chiffre relatif invariable. D'autre part, cette diminution du nombre des cellules à granulations azurophiles ne porte pas constamment sur les cellules lymphocytaires ou les cellules monocytaires, mais plus souvent les cellules monocytaires à granulations azurophiles restent dans des chiffres invariables et ce sont les microlymphocytes et les mésolymphocytes qui donnent la diminution.

Chez les sujets sous l'action du chloroforme, on peut constater, d'après les exemples que nous donnons dans notre tableau, qu'il existe des images sanguines où les cellules polynucléaires se montrent en nombre plus élevé relativement et totalement; les cellules à granulation oxyphile diminuent sous l'action du chloroforme et à ces formules leucocytaires correspond une diminution des cellules à granulations azurophiles plus ou moins sensible par millimètre cube, relativement de 2 p. 100. Le pourcentage de ces cellules par rapport à 100 cellules mononucléaires reste quelquefois invariable, souvent avec une diminution de 7 p. 100. Chez la grenouille soumise par nous à l'anesthésie chloroformique, l'image sanguine a montré une diminution totale des globules blancs par millimètre cube portant surtout sur les cellules à granulations azurophiles; nous avons trouvé une différence de 244 par millimètre cube, tandis que les proportions des cellules polynucléaires oxyphiles et basophiles étaient restées invariables.

En ce qui concerne les rapports des cellules lymphocytaires et monocytaires de la même forme, avec granulations azurophiles, parfois ce sont des monocytes qui diminuent, parfois les lymphocytes ou les deux dans la même image sanguine.

Proportions des cellules à granulations azurophiles dans d'autres tissus.

Nous avons examiné le liquide péritonéal et quelques-uns des organes d'animaux chez lesquels nous avons modifié les images sanguines en nous servant de la quinine, de la morphine, du novarséno-benzol, etc., de façon à nous rendre compte s'il y avait un rapport numérique entre le changement sanguin et celui des cellules d'autres tissus.

En examinant le liquide péritonéal du quatrième exemple

de notre précédent tableau, $\frac{3}{4}$ d'heure après et 5 heures après l'injection de quinine, ainsi que le liquide péritonéal et quelques autres organes du sixième exemple et encore quelques organes de la grenouille après action du chloroforme, nous avons constaté les faits suivants : dans le liquide péritonéal du quatrième exemple il y avait une diminution sensible des cellules à granulations azurophiles; avant l'injection il y avait : polynucléaires amphi-oxyphiles 1 p. 100, polynucléaires oxyphiles 60 p. 100. Entre 100 cellules mononucléaires, 49 du type lymphocytaire et 51 du type monocytaire, leucoblastique ou originaire; entre les lymphocytes il y avait 18 avec granulations azurophiles et entre les secondes 20, soit un total de 38 p. 100 de mononucléaires azurophiles; $\frac{3}{4}$ d'heure après l'injection de quinine nous constatâmes : polynucléaires amphi-oxyphiles 2 p. 100, polynucléaires monoxyphiles 69 p. 100; entre 100 cellules mononucléaires, 50 cellules à type lymphocytaire dont 10 seulement à granulations azurophiles et les autres 50 à type leucoblastique monocytaire, dont 18 à granulations azurophiles, ce qui donne une diminution de 10 p. 100.

Trois heures après l'injection il nous fut impossible de trouver une cellule mononucléaire à granulation azurophile; sur deux frottis où nous comptâmes 80 cellules mononucléaires, 6 seulement portaient la granulation azurophile. Dans quelques-unes de ces cellules le cytoplasme présentait une légère oxyphilie; phénomène de caryolise et quelques cytoplasmes gonflés, sphériques, à noyau central. D'autre part les cellules à granulation oxyphile avaient diminué de plus de 40 p. 100.

Dans le liquide péritonéal du cobaye du sixième exemple nous constatâmes des faits semblables.

Dans le tissu splénique il y avait approximativement 60 sur 100 mononucléaires qui portaient la granulation azurophile, surtout dans des cellules à cytoplasme large

du type splénocyte. Les cellules à granulations amphoxyphiles et oxyphiles étaient très abondantes; aussi, par rapport aux cellules polynucléaires, les cellules à granulations azurophiles nous semblent-elles en proportion moins élevée que dans le sang périphérique.

Dans la moelle osseuse les cellules à granulations azurophiles paraissaient aussi en nombre plus abondant, mais encore moins par rapport aux cellules à granulations amphoxyphiles et mono-oxyphiles.

Dans le tissu hépatique, nous n'en trouvons pas, seulement quelques cellules contenant la granulation azurophile. Dans le tissu rénal elle était plus abondante, mais encore moins que dans le tissu splénique, dans ce tissu beaucoup de cellules glomérulaires contenaient la granulation azurophile et dans des grandes cellules à large cytoplasme il nous fut difficile de différencier la granulation. Dans d'autres cellules, du type endothélial, la granulation azurophile a été constatée, mais nous ne pouvons nous rendre compte de ses proportions. Dans quelques organes du dernier exemple nous pouvons établir approximativement quelques proportions. Le plus grand nombre des cellules à granulations azurophiles se trouvait dans le tissu splénique et dans le tissu rénal; dans le premier il y avait une grande abondance de cellules monoxyphiles et il y avait aussi beaucoup de cellules contenant la granulation azurophile, dans la seconde on trouvait beaucoup de cellules semblables à celles trouvées dans le tissu splénique.

Dans le tissu hépatique et pulmonaire les résultats furent contraires, les cellules à granulations azurophiles n'existent pas, mais tout de même il y avait des cellules polynucléaires à granulation oxyphile et monobasophile. Enfin nous pouvons nous rendre compte que dans ces tissus il y avait une augmentation des cellules à granulations azurophiles qui paraissait correspondre à la diminution observée dans le sang périphérique,

dans d'autres cas nous n'avons pas pu confirmer cette constatation, et au contraire, la diminution des cellules à granulations azurophiles dans le sang périphérique, coïncidait avec une diminution de ces mêmes cellules dans le tissu splénique ou le tissu de la moelle osseuse, ce même fait n'est pas constaté avec les cellules à granulation amphi-oxyphile ou monooxyphile.

Nous allons étudier maintenant les images que nous avons obtenues après l'ingestion d'iodure de potassium, injection de pilocarpine, d'adrénaline et après l'action des rayons X; nous donnons dans un tableau les résultats obtenus en rapportant seulement quelques exemples de toutes les expériences faites avec ces différents agents.

Nous pouvons voir dans ce tableau que, une heure après l'ingestion de 50 centigrammes d'iodure de potassium, le nombre total des globules blancs a augmenté presque du double, les cellules à granulation neutrophile, en restant dans une proportion presque égale, ont augmenté aussi par millimètre cube; les cellules à granulation mono-oxyphile ont diminué relativement mais non totalement. Les cellules à granulations azurophiles ont augmenté relativement : par rapport à 100 globules blancs de plus de 4 p. 100; par rapport à 100 cellules mononucléaires de 11 p. 100 et par millimètre cube de plus du double. Deux heures après, l'image sanguine reste avec un nombre total de globules blancs par millimètre cube, (invariable), les cellules à granulation neutrophile ont diminué, tandis que les cellules à granulation oxyphile continuent à augmenter relativement et totalement; à cette image correspond une diminution des cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 globules blancs et à 100 cellules mononucléaires qui atteint pour les premières 5,53 p. 100, pour les secondes 20 p. 100, par millimètre cube elles sont diminuées de plus de 500, mais elles restent en nombre plus élevé que dans l'image sanguine initiale, ce

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MYCROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYMPO- CYTES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCIÉS
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	
M. 15 ans avant l'expérience	2-14	4-20	0-2	16-19	4-4	6-0	2-4
1 heure après 0,50 cent. KI	1-8	11-25	0-1	17-9	6-6	6-1	5-3
2 — —	1-14	6-25	0-4	10-20	1-4	4-1	3-3
48 — —	1-14	10-20	0-4	15-19	2-7	5-0	1-1
M. 54 ans avant l'expérience	1-19	5-12	0-2	22-9	3-3	12-2	2-8
1 heure après	2-14	9-15	0-1	21-2	4-2	20-1	3-6
3 — —	1-16	2-20	0-1	9-11	2-4	17-5	3-6
48 — —	1-13	5-11	0-5	18-12	3-2	13-5	4-6
M. 51 ans avant l'expérience (abcès urétral)	1-11	5-16		21-15	5-2	15-0	5-2
1 heure après	1-15	4-18	0-2	17-9	11-3	13-0	5-1
2 — —	1-11	10-21	0-2	21-10	5-3	11-0	3-3
48 — —	1-13	4-14	0-3	23-10	7-5	14-0	3-2
M. 17 ans avant l'expérience (tuberculose rénale)	0-8	7-27	1-3	19-13	1-2	11-1	4-2
1 heure après	1-8	5-25	0-2	10-20	3-6	13-0	5-2
2 — —	1-13	7-15	0-2	13-17	3-3	16-0	4-5
48 — —	0-14	6-25	1-3	15-18	1-5	10-0	0-1
M. 19 ans avant l'expérience	0-2	2-15	1-0	20-19	3-7	13-4	7-7
20 minutes après 0,01 pilocar- pine	1-2	3-11	0-1	26-20	5-5	13-0	8-5
3/4 heure après	3-6	7-7		16-14	6-6	23-2	6-3
2 heures après	1-8	6-14	1-1	21-10	2-8	16-3	4-4
6 — —	1-2	7-12	1-0	18-16	3-5	10-1	10-9
24 — —	2-11	5-12	1-1	17-19	2-5	9-6	3-5
M. 19 ans avant l'expérience	0-6	2-12	1-2	20-19	1-11	15-3	0-5
20 minutes après 0,01 adré- naline	1-7	4-12	0-1	16-26	7-14	8-3	
3/4 heure après	1-8	2-11	1-0	22-23	3-11	6-0	4-4
2 — —	0-6	1-16	0-1	3-33	2-19	8-5	1-5
6 — —	1-10	3-10		25-17	3-6	16-2	0-3
24 — —	1-10	5-19		14-20	4-10	8-0	2-4
M. 45 ans, avant rayons X pendant —	1-13	2-6	1-10	16-13	14-20		0-2
	4-8	5-5	0-10	25-13		14-12	0-4
M. 86 ans, avant rayons X pendant —	0-5	5-6	0-3	19-8	2-16	20-5	3-7
	1-9	4-13	2-2	20-5	4-2	19-4	1-6
M. 46 ans, avant rayons X pendant —	1-10	3-16	0-6	18-9	0-3	19-7	1-3
	0-1	4-20	0-3	11-15	4-1	20-5	5-9

CELLULES DE TURK ζ -0	CELLULES JEUNES PRONUCLÉOCYTES ζ -0	0/0 ζ	0/0 0	100 ζ	ζ mm ²	POLYNUCLÉAIRES ϵ 0/0	POLYNUCLÉAIRES α ET γ 0/0	POLYNUCLÉAIRES ϵ EN MM ³	GLOBULES BLANCS M ³
0-1	1-0	13.43	24.41	35	8.053	56.76	5.63	3.689	6.500
0-1		17.53	18.67	46	1.753	58.39	3.43	5.839	10.000
0-3	1-0	12.00	34.05	26	1.200	47.22	6.47	4.722	10.000
0-1		12.58	24.44	34	855	57.40	5.92	3.903	6.800
		11.80	14.48	45	1.003	69.73	3.94	5.937	8.500
		15.72	10.97	59	1.572	68.71	4.54	6.871	10.000
0-3		7.65	14.94	34	841	73.36	4.05	8.069	11.000
0-2		15.68	20.00	44	1.254	58.21	6.06	4.656	8.000
	2-0	15.14	12.86	54	1.362	70.22	1.68	6.319	9 000
0-1		16.63	16.00	51	1.579	66.36	0.96	6.304	9.500
		14.33	13.81	51	1.433	69.57	2.25	6.957	10.000
	1-0	12.75	11.31	53	1.224	74.69	1.20	7.170	9.600
	1-0	19.52	24.89	44	1.464	53.31	2.21	3.998	7.500
		19.34	32.98	37	1.392	45.02	2.61	3.241	7.200
0-1		18.69	24.00	44	1.420	53.61	4.82	4.074	7.600
0-1		13.90	28.26	33	1.084	54.00	3.79	4.212	7.800
		16.90	19.97	46	828	59.40	4.68	2.910	4.900
		22.73	17.88	56	1.091	52.84	6.49	2.536	4.800
0-1		22.04	14.16	61	1.168	60.86	2.89	3.225	5.300
0-1		19.57	19.05	51	1.111	58.81	6.69	3.942	6.700
2-0	0-3	15.64	14.45	52	922	60.86	3.01	3.944	5.900
1-0	0-1	18.27	26.93	40	986	49.77	4.97	2.687	5.400
0-2	0-1	13.27	20.03	40	1.181	61.46	3.65	5.470	8.900
	0-1	14.67	26.10	36	2.444	55.10	4.08	9.201	16.700
	2-1	18.21	35.22	42	3.059	53.01	2.60	9.056	16.800
		3.77	21.50	15	450	71.89	2.77	8.628	12.000
	1-3	15.08	15.79	49	1.824	64.39	4.63	7.791	12.100
	2-1	18.08	31.74	36	1.789	46.63	4.51	4.616	1.900
0-2		9.93	19.00	34	893	41.52	29.23	3.736	9.000
		12.96	14.12	48	1.233	39.56	32.75	3.758	9.500
0-1		11.29	1.185	49	1.129	74.29	2.07	7.429	10.000
0-6	0-2	11.12	909	51	1.223	76.31	3.41	8.394	11.000
	0-2	9.42	12.98	42	1.130	61.34	5.97	7.360	12.000
	0-2	9.97	12.80	44	1.090	70.45	6.65	7.749	11.000

qui arrive aussi avec les cellules à granulation neutrophile par millimètre cube. Après 48 heures, le total des globules blancs revient au nombre primitif, les cellules à granulation neutrophile, relativement et totalement, se comportent de la même façon, ainsi que les cellules à granulation mono-oxyphile et à cette image sanguine correspond un nombre relatif et total des cellules à granulations azurophiles tout à fait semblable au nombre de l'image sanguine avant l'ingestion d'iodure.

En prenant l'exemple suivant, nous trouvons, en ce qui concerne la granulation azurophile, les mêmes résultats que dans l'exemple précédent, tandis que du côté des cellules à granulation neutrophile, au lieu de voir une diminution relative et totale de ces cellules au moment où les cellules azurophiles diminuent, on voit une augmentation assez sensible. Les granulations mono-oxyphiles restent dans la même proportion relative.

Dans le troisième exemple, nous avons des faits tout à fait différents : les cellules à granulation neutrophile sont restées dans une proportion presque invariable jusqu'à 48 heures après l'ingestion d'iodure; les cellules à granulation oxyphile également et les cellules à granulations azurophiles dans son pourcentage, par rapport à 100 globules blancs et par rapport à 100 cellules mononucléaires aussi invariables, on peut voir qu'il y a une différence dans l'un et l'autre pourcentage, de 1 p. 100 et de 3 p. 100. Les variations les plus notables se trouvent du côté des cellules mononucléaires sans granulations azurophiles.

Dans le quatrième exemple, nous pouvons constater d'autres faits différents. Après l'ingestion d'iodure de potassium, nous avons trois images sanguines où les cellules polynucléaires à granulations neutrophiles restent à peu près dans les mêmes proportions et par millimètre cube, avec des différences peu sensibles; mais, cette fois, les cellules à granu-

lations azurophiles ne correspondent pas de la même façon que dans le cas précédent; si elles ne varient pas en nombre par millimètre cube de sang et par rapport à 100 globules blancs, par rapport à 100 mononucléaires elles montrent des variations très sensibles : après une heure de l'ingestion d'iodure, elles diminuent de 7 p. 100, augmentent aussi de 7 p. 100 après deux heures, et diminuent encore après 48 heures de 11 p. 100. Il nous faut appeler l'attention sur ce que, dans deux images sanguines où les cellules polynucléaires se trouvent exactement dans les mêmes proportions, les cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 cellules mononucléaires présentent le même nombre, mais dans une autre image sanguine, la dernière, où les cellules polynucléaires neutrophiles restent encore dans les mêmes proportions, les cellules à granulations azurophiles ont diminué de 11 p. 100 et par millimètre cube de 400.

Dans l'exemple que nous donnons dans notre tableau d'un sujet à qui nous avons injecté un centigramme de nitrate de pilocarpine, nous pouvons constater des images sanguines où le nombre total des globules varie seulement deux heures après l'injection, il y a une augmentation à peu près de 2.000 globules blancs par millimètre cube; les cellules polynucléaires neutrophiles se trouvent dans cette formule sanguine augmentées par millimètre cube, mais relativement elles sont de 2 p. 100 de moins, chiffre à peu près indifférent; elles sont encore plus augmentées dans la période suivante, c'est-à-dire 6 heures après l'injection, en restant par millimètre cube, dans la même quantité. Au bout de 24 heures, elles sont dans une proportion plus basse que dans l'image initiale et par millimètre cube en même quantité. A ces formules de cellules à granulation neutrophile, correspond les cellules à granulations azurophiles de cette façon; 20 minutes après l'injection ces cellules ont augmenté de plus de 10 p. 100 par rapport à 100 cellules mononucléaires et de

6 p. 100 par rapport à 100 globules blancs, par millimètre cube de plus de 200, cette augmentation est encore plus marquée par millimètre cube et par rapport à 100 cellules mononucléaires (61 p. 100). Entre toutes ces formules leucocytaires, de ce sujet, on peut constater que, tandis que les proportions des cellules neutrophiles restent presque toujours invariables, les proportions des cellules à granulations azurophiles augmentent et sont moins élevées au moment où les polynucléaires neutrophiles sont, relativement, dans une proportion plus grande. Les cellules à granulation mono-oxyphile suivent l'augmentation des cellules à granulations azurophiles. Finalement, l'augmentation des cellules à granulations azurophiles se fait plus spécialement du côté des cellules microlymphocytaires, mais aussi dans les cellules monocytaires.

Dans les formules leucocytaires de l'exemple suivant, nous pouvons constater que, même s'il existe dans trois formules une diminution relative des cellules à granulation neutrophile, excepté dans une image après l'injection de l'adrénaline, le total par millimètre cube de ces cellules est augmenté. A ces formules neutrophiles correspondent, en ce qui concerne la granulation azurophile, en général, des chiffres relatifs par rapport à 100 globules blancs et par rapport à 100 cellules mononucléaires, presque invariables, ou diminué de 10 p. 100 environ et par rapport à 100 cellules mononucléaires de 25 p. 100. Dans une seule période, cette diminution des cellules à granulations azurophiles, relative et totale, se trouve dans la formule sanguine où relativement les polynucléaires neutrophiles se trouvent augmentés de plus de 10 p. 100 et dans la dernière formule sanguine, en moindre quantité les cellules à granulation neutrophile, les cellules à granulations azurophiles se trouvent, par rapport à 100 globules blancs, augmentées de plus de 4 p. 100, sur 100 cellules mononucléaires diminuées de 4 p. 100 et par millimètre cube aug-

mentées de plus de 600. La diminution des cellules à granulations azurophiles se porte aussi dans les cellules lymphocytaires et cellules monocytaires.

Dans les images sanguines des sujets soumis à l'action des rayons X, on peut constater une augmentation des cellules à granulation neutrophile plus ou moins accentuée, correspondant à une diminution relative ou une variabilité des proportions des cellules à granulations azurophiles ainsi que par millimètre cube, mais où il existe l'augmentation plus forte des cellules polynucléaires neutrophiles, les proportions des cellules à granulations azurophiles restent invariables.

Rapport des cellules à granulations azurophiles avec d'autres éléments sanguins.

Pour ne pas allonger démesurément cette étude morphologique, nous exposerons très brièvement les résultats que nous avons obtenus au sujet de la répartition des cellules à granulations azurophiles dans certaines images et ces proportions rapportées à d'autres éléments que les globules blancs, en constatant en même temps, d'après ces rapports, les différences qui les séparent de toutes autres cellules du sang.

Pour constater dans quelles proportions se trouvent les granulations azurophiles par rapport à la quantité des globules rouges, des hémato blastes et hémoglobines par millimètre cube, il nous est facile de prendre quelques-uns de nos exemples antérieurement donnés, où déjà ont été établies les proportions dans lesquelles se trouvent ces autres éléments; soit dans des cas de diminution ou augmentation de l'un ou de l'autre. On peut constater que dans quelques cas où les hématies ou les hémato blastes, ou même l'hémoglobine est augmentée, les cellules à granulations azurophiles

aussi; d'autres fois, au contraire, toutes sont diminuées; dans quelques autres cas les hématies augmentent et les cellules à granulations azurophiles diminuent ou au contraire. Elles paraissent démontrer qu'il n'existe aucun rapport entre ces éléments sanguins.

Cette question, nous l'exposerons plus nettement dans la partie physiologique de cette étude, en donnant quelques exemples expérimentaux.

Résultat des expériences *in vitro*. — Il aurait été instructif de voir si des changements pouvaient se constater entre le rapport numérique des cellules à granulations azurophiles *in vitro*.

Les dernières expériences de Maximow paraissaient démontrer qu'on peut arriver à faire des cultures pures des cellules sanguines et par conséquent voir changer l'équilibre leucocytaire de cette façon. Nous ne sommes pas arrivés à réaliser toutes ces expériences et seulement quelques-unes, que nous considérons incomplètes d'ailleurs.

Nous avons expliqué dans notre technique la façon de conserver vivantes les cellules sanguines pendant quelques temps. En utilisant cette technique nous constatâmes que les proportions des cellules à granulations azurophiles ne variaient pas et restaient les mêmes que *in vivo*. D'autre part, en faisant agir quelques solutions salines plus ou moins concentrées, de chlorure de sodium, de citrate de soude et de carbonate de soude à 4 et 10 p. 100, sur le sang à la sortie du vaisseau sanguin, et en faisant des préparations telles que nous les avons indiquées dans notre technique sur les préparations humides, nous ne pouvions pas obtenir des résultats nets et décisifs; les cellules à granulation neutrophile étant difficiles à conserver et d'autre part des variations de nombre de ces cellules, étant nulles, l'équilibre leucocytaire général reste invariable, mais parfois nous trouvâmes qu'il y avait 2 à 4 cellules à granulations azurophiles de plus

que dans les préparations témoins séchées et colorées immédiatement. L'addition d'autres substances diluées même à dose très infime paraissait diminuer la vitalité des cellules sanguines. D'autre part nous ne voulûmes pas faire nos expériences sur des globules blancs isolés et lavés pour ne pas avoir des causes qui puissent rendre douteux les résultats : peut-être en se servant du sang leucémique on peut obtenir quelques résultats certains; mais il nous fut impossible de les obtenir, n'ayant pu en trouver au moment où nous faisons ces expériences.

Nous croyons qu'avec tous les faits exposés, nous pouvons déjà fixer définitivement la répartition des cellules à granulations azurophiles dans les divers tissus de l'organisme, ses rapports numériques avec les autres cellules sanguines et établir les variations, numériques aussi, quelques-uns peuvent avoir dans diverses images sanguines, toujours en tâchant de la différencier des autres granulations leucocytaires. Nous ferons maintenant un résumé de tous nos résultats.

Résumé général sur les diverses proportions des cellules à granulation azurophile. Faits numériques servant à la différencier des autres granulations.

Les divers hématologistes qui ont étudié la granulation azurophile ont convenu que cette granulation se différencie des autres granulations leucocytaires, parce qu'elle n'est pas constante, parce qu'elle montre des variations que les autres ne montrent pas, c'est-à-dire que, tandis que dans les cellules polynucléaires on trouve toujours des granulations neutrophiles, mono-oxyphiles ou mono-basophiles, dans les cellules lymphocytaires ou monocytaires la granulation azurophile peut manquer ou être dans un nombre inconstant. De cette

façon le criterium d'Ehrlich sur la classification des cellules du sang subsiste. En l'acceptant, Pappenheim différenciait les cellules sanguines en granulocytes et cellules agranuleuses. Il paraît que dernièrement Wolff a accepté cette division, mais d'autres auteurs tels que Ferrata après la découverte de la granulation azurophile, ne le croit pas exact.

Les proportions dans lesquelles se trouvent les cellules à granulations azurophiles dans le sang périphérique, ont été étudiées très insuffisamment : les différents chercheurs ont trouvé que dans le sang normal il y a un tiers des cellules mononucléaires qui contiennent la granulation azurophile et dans le sang leucémique moins que cette proportion. Rodano et De la Porta trouvent le même chiffre à l'état normal et quelques variations dans certains états anormaux; Mandolfo donnait 20 à 22 p. 100 de cellules mononucléaires à granulations azurophiles dans le sang normal. Les auteurs qui croient que la granulation azurophile de certaines cellules est une granulation neutrophile non mûre ou spéciale (Klein, Scott, Naegeli, etc.) disent que dans la leucémie myéloïde il n'existerait pas de cellules à granulations azurophiles, en donnant comme raison qu'autrement toutes les cellules du sang leucémique seraient à granulations azurophiles et qu'il n'y aura pas de cellules à granulation neutrophile. Ceux qui reconnaissent la granulation azurophile, donneraient comme raison contraire, que toutes les cellules de la leucémie myéloïde seraient à granulation neutrophile.

Hynek qui ne voit pas de cellules mononucléaires du sang normal dans le sang leucémique, même en reconnaissant la granulation azurophile, pense que dans cette image sanguine il s'agit plutôt des granulations azurophiles préneutrophiles et nous fait penser ainsi qu'il y aurait une quantité plus réduite, dans ces images, des cellules à granulations uniquement azurophiles.

Mezincescu prétendait que la granulation azurophile est une granulation neutrophile puisque, chez le cobaye où ces granulations étaient rares, les cellules à granulations azurophiles se montraient en abondance.

Pappenheim ainsi que Ferrata acceptent que la granulation azurophile ne se change pas en granulation neutrophile, mais qu'elle est la première à paraître et qu'elle disparaît au moment où la granulation neutrophile ou mono-oxyphile s'établit définitivement.

Nous qui avons étudié très minutieusement la répartition des cellules à granulations azurophiles dans diverses images sanguines et divers autres tissus, nous nous sommes rendus parfaitement compte des traits qui différencient la granulation azurophile des autres granulations, en ajoutant les autres faits d'ordre histologique et histochimique.

Dans l'image sanguine que nous appelons rigoureusement normale (c'est à part du nombre des globules rouges par millimètre cube, de la quantité d'hémoglobine des hématoblastes, etc., donné par tous les auteurs comme normal) où existe un nombre de globules blancs par millimètre cube de 6.100 à 8.000 avec une répartition de 57 p. 100 à 70 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, de 0,50 à 3,50 p. 100 celles à granulations mono-oxyphiles et de 0,50 à 0,65 p. 100 polynucléaires à granulation mono-basophile; en portant le reste aux cellules mononucléaires, d'après nos recherches, les cellules à granulations azurophiles se trouvent dans un nombre assez constant dans tous les sujets normaux et dans diverses époques. En revenant à notre 3^e tableau nous pouvons dire que, normalement, il y a par millimètre cube de sang, de 704 à 819 cellules mononucléaires qui contiennent la granulation azurophile (différence de 115), tandis que les différences entre le chiffre total des cellules à granulation neutrophile sont de près de 2.000 d'un sujet à l'autre. Entre 100 globules blancs on peut trouver des différences maxima de 2,20 p. 100 et

entre les cellules à granulations neutrophiles 9,94 p. 100; les cellules à granulation mono-oxyphile différencient de 2,65 p. 100. Entre 100 cellules mononucléaires le nombre de ces cellules qui contiennent la granulation azurophile est encore plus constant et jamais nous n'avons trouvé entre divers sujets normaux ou dans un même sujet à diverses époques, des différences de plus de 6 p. 100; on peut dire que le chiffre moyen de 33 est presque un chiffre normal invariable.

Mais, d'autre part, toutes les variétés des cellules sanguines gardent un rapport numérique avec les cellules à granulations azurophiles, lorsque varie le nombre d'une de ces variétés? On peut le constater dans le résumé suivant de 8 sujets normaux :

1° Sujet. cellul. ϵ -	64,64 %	cell. α -	1,34	cell. γ -	0,33	cell. ζ -	10,06
2° — —	64,60	—	2,83	—	0,90	—	11,07
3° — —	63,30	—	2,37	—	0,67	—	11,08
4° — —	63,31	—	3,57	—	0,64	—	11,01
5° — —	67,15	—	2,10	—	0,00	—	10,16
6° — —	67,70	—	0,92	—	0,61	—	9,83
7° — —	59,20	—	2,64	—	0,37	—	11,68
8° — —	69,14	—	1,26	—	0,52	—	9,48

Nous voyons que, si dans les 4 premiers sujets, il y a une relation constante entre les pourcentages des cellules neutrophiles et les cellules à granulations azurophiles, entre le 5^e et le 6^e sujet il n'y a aucune relation comme il n'y en a pas non plus entre ces deux sujets et les 4 premiers. Plus clairement on voit, tandis que les cellules à granulation neutrophile ont augmenté de 4 p. 100, les cellules à granulations azurophiles ont diminué à peu près de 1 p. 100 seulement. Chez le premier sujet et le 7^e nous voyons une différence de plus de 5 p. 100 des cellules à granulation neutrophile et à cette différence correspond seulement une différence de 1,62 p. 100

des cellules à granulations azurophiles; entre le 7^e et le 8^e cas nous voyons une différence des cellules neutrophiles à peu près de 10 p. 100 et entre les cellules à granulations azurophiles de 2 p. 100 environ.

Si nous regardons maintenant les cellules à granulation mono-oxyphile, on peut constater qu'il n'y a pas non plus aucune relation entre leur chiffre et le chiffre des cellules à granulations azurophiles.

On a dit que les cellules monocytaires sont des cellules à granulation neutrophile et non azurophile, voyons maintenant si, après le pourcentage de ces cellules et des cellules polynucléaires neutrophiles, il peut exister un rapport. Nous avons constaté que chez le 5^e sujet il y avait 10 monocytes à granulations azurophiles de moins que chez le premier sujet, ce qui ne compense pas les cellules neutrophiles qu'il y avait de plus chez le 5^e sujet. Chez le 2^e sujet il y en avait 20 de moins que chez le 5^e, entre le 1^{er} et le 5^e une différence de plus de 30 et pourtant les cellules à granulation neutrophile se trouvent dans les mêmes proportions, donc les cellules neutrophiles n'ont rien à voir numériquement avec les granulations des cellules monocytaires.

En cherchant s'il existe une relation dans les totaux de ces cellules par-millimètre cube et par 100 cellules mononucléaires nous trouvons le suivant :

1 ^o	Cas.	cel. ζ :	704	cel. ϵ :	4524	cel. ζ pour 100 mono. :	30	total GB	7000
2 ^o	—	761	—	4651	—	—	33	—	7200
3 ^o	—	819	—	4684	—	—	36	—	7400
4 ^o	—	759	—	5237	—	—	34	—	6900
5 ^o	—	762	—	5036	—	—	33	—	7500
6 ^o	—	786	—	5416	—	—	32	—	8000
7 ^o	—	747	—	3788	—	—	31	—	6400
8 ^o	—	758	—	5531	—	—	33	—	8008

On peut voir dans ce petit tableau qu'à un plus grand nombre de cellules neutrophiles ne correspond pas un

nombre moindre de cellules à granulation azurophile; que dans deux quantités égales de cellules neutrophiles, ne correspondent pas non plus deux quantités égales de granulations azurophiles; que, un plus grand nombre de neutrophiles ne correspond pas non plus à une plus grande quantité des cellules à granulations azurophiles et que, si dans un seul cas où se trouve le plus grand nombre de cellules à granulation neutrophile ou le contraire, le plus petit, correspond le nombre plus ou moins grand de cellules sanguines en général, les cellules à granulations azurophiles ne correspondent en aucune façon aux variations du total des globules blancs; toutefois, il y a un autre facteur numérique qui entre ici en ligne de compte : c'est le nombre des cellules mononucléaires à granulations azurophiles qui se trouve entre 100 mononucléaires en général : nous voyons par exemple qu'à une plus grande proportion de cellules mononucléaires à granulations azurophiles par rapport à 100 mononucléaires, correspond un plus grand nombre de cellules à granulations azurophiles par millimètre cube et, au contraire, à un nombre moins élevé des premières correspond aussi une moindre quantité par millimètre cube. Nous voyons que si sur 100 cellules sanguines il y a 60 polynucléaires, 40 doivent être mononucléaires et parmi celles-ci il y aura plus ou moins, suivant que les autres augmentent ou diminuent. De façon à constater un chiffre constant de cellules à granulations azurophiles par millimètre cube, il fallait le changement d'un facteur numérique et nous voyons que chez les sujets normaux ce facteur est le chiffre des cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 cellules mononucléaires. Mais nous ne nions pas qu'il existe, soit dans la proportion des cellules à granulation neutrophile, soit dans le nombre total des globules blancs par millimètre cube, un facteur qui compense ou équilibre le total des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube; il nous semble que dans le sang normal, le nombre des

azurophiles par rapport à 100 mononucléaires est constant.

Nous avons constaté d'autre part, d'après notre tableau, que chez un même sujet qui conserve le même état fonctionnel et le nombre total des globules blancs ne varie pas très sensiblement, non plus le chiffre des cellules à granulation neutrophile et mono-oxyphile, la proportion des cellules à granulations azurophiles ne varie pas non plus, c'est-à-dire les variations numériques qu'on peut trouver de ces dernières cellules d'un sujet normal à un autre sujet normal, sont les mêmes que celles qu'on peut trouver dans un même sujet à diverses périodes; on peut constater enfin que s'il y a de petits changements, ils sont la conséquence de variations numériques d'autres cellules sanguines et on peut établir aussi que chez un même individu, à diverses périodes, le chiffre des cellules à granulations azurophiles est presque invariable.

Si maintenant nous résumons les résultats obtenus entre divers sujets pendant le jeûne et la période de digestion où il y a un changement de l'équilibre leucocytaire et du total des globules blancs par millimètre cube, on constate que, tandis qu'il y a une différence du nombre des cellules à granulation neutrophile et des granulations mono-oxyphiles, le chiffre des cellules à granulations azurophiles reste presque invariable par millimètre cube et par rapport à 100 cellules mononucléaires; la petite différence qu'on trouve entre la période de jeûne et de digestion, n'est pas assez sensible pour qu'elle soit prise en considération et on peut aussi conclure que le nombre des cellules à granulations azurophiles ne varie pas dans le sang des sujets normaux ou apparemment normaux pendant la digestion. On peut constater dans cette période quelques variations entre les proportions des cellules à granulations azurophiles du type lymphocytaire et du type monocytaire, mais nous répétons que ces variations ne donnent pas un total différent de celui qu'on observe

à jeûne, Encore plus, par rapport aux cellules à granulation neutrophile, l'augmentation de celles-ci ne causera pas d'augmentation ou de diminution des cellules monocytaïres à granulations azurophiles, ce qui montre aussi qu'il n'y a aucune relation numérique entre ces deux granulations.

Nous pouvons constater que chez la femme pendant la période de gestation, le total des globules blancs par millimètre cube augmente : le nombre des cellules neutrophiles, des cellules à granulations azurophiles augmente de la même façon et les rapports entre les unes et les autres restent à peu près comme à l'état normal, mais on peut se rendre compte que l'augmentation des cellules neutrophiles ne correspond pas proportionnellement à une augmentation de cellules à granulations azurophiles (si on compare dans notre tableau ces formules sanguines on peut se rendre compte de ce fait), et pour voir plus clairement ce que nous venons de dire, il n'y a qu'à observer l'autre petit tableau-annexe, où le manque de relation numérique entre le nombre de cellules à granulations azurophiles et de celles à granulations neutrophiles est plus net. On voit que chez la femme au moment de l'accouchement le total cellulaire augmente, la neutrophilie également, presque du double, pendant que les cellules à granulations azurophiles n'ont pas augmenté dans la même proportion et seulement d'un peu plus de 100, relativement elles ont diminué et par rapport à 100 cellules mononucléaires, l'augmentation est assez considérable ; donc dans ce cas, en doublant le nombre des cellules neutrophiles, le nombre des cellules azurophiles n'a pas varié. D'autre part, on peut trouver dans ces cas (périodes après l'accouchement) une diminution graduelle des cellules neutrophiles au total et par rapport à 100 globules blancs, tandis qu'il y a une diminution du nombre des cellules à granulations azurophiles, mais ces variations progressives, nous le répétons, comme précédemment ne suivent pas une proportion numérique et lorsque dans ce cas

la neutrophile revient à son état normal, les cellules à granulations azurophiles restent dans un nombre inférieur à la normale. Outre ces augmentation et diminution des cellules neutrophiles et azurophiles, on peut constater d'autre part, que parmi les cellules mononucléaires de la même variété il y en a un nombre avec granulations azurophiles dont le pourcentage augmente et diminue, mais sans préférence pour une ou autre espèce de cellules mononucléaires, tantôt ce sont les cellules micro ou mésolymphocytaires, d'autres fois les cellules monocytaires, parfois aussi il se présente des cellules des organes hématopoiétiques avec la granulation azurophile.

Chez l'enfant normal on voit qu'il y a une grande augmentation de cellules neutrophiles, tant relative que totale au moment de la naissance, mais si nous comparons ces types sanguins aux types sanguins de la femme pendant la gestation ou au moment de l'accouchement, nous trouverons des résultats tout à fait différents, bien qu'au total on trouve quelques relations entre l'augmentation progressive dans un sujet et la diminution progressive dans l'autre, des cellules à granulations azurophiles (1).

Nous voyons que chez l'enfant à la naissance le nombre total des globules blancs est le double de chez l'adulte à peu près, la neutrophilie aussi le double, relativement il y aura à peu près 8 p. 100 de plus, tandis que les cellules à granulations azurophiles ne correspondent pas à cette augmentation; par millimètre cube le nombre total est à peu près égal à celui de l'adulte, mais nous voyons qu'entre 100 cellules mononucléaires il y en a moins de $\frac{1}{5}$ qui portent la granulation azurophile, fait tout à fait contraire à celui qu'on voit chez la femme pendant la gestation lorsque la neu-

(1) Nous voulons dire par « au total » en comparant les divers âges de l'enfant jusqu'à dix ans et les diverses périodes de la femme depuis l'accouchement jusqu'à l'état normal.

trophilie augmente presque de la même façon. Chez l'enfant, le nombre des cellules à granulations neutrophiles diminue progressivement jusqu'à l'âge de huit ans, il est vraie que le nombre des cellules mononucléaires augmente respectivement et malgré cela le nombre des cellules à granulations azurophiles reste à peu près invariable. A un certain âge de l'enfance où les cellules à granulation neutrophile augmentent par millimètre cube, son pourcentage restant presque invariable, on peut voir que les cellules à granulations azurophiles augmentent aussi par millimètre cube, mais son pourcentage par rapport à 100 globules blancs reste égal. Et successivement à d'autres âges où il y a un nombre de cellules à granulation neutrophile à peu près le même qu'à six jours après la naissance, les cellules à granulations azurophiles seront dans des proportions à peu près semblables. Enfin chez l'enfant plus âgé, les cellules neutrophiles ne sont pas encore en nombre égal à celui de l'adulte et il y a un nombre à peu près égal de cellules polynucléaires et de cellules mononucléaires, et dans ce cas le nombre total des cellules à granulations azurophiles sera égal chez l'adulte et chez l'enfant âgé de six jours, où les cellules à granulation neutrophile sont en plus grand nombre qu'ici.

Quant aux diverses proportions dans lesquelles se trouvent les cellules lymphocytaires et les cellules monocytaires de la même forme à granulations azurophiles et sans granulations azurophiles, dans les lymphocytes il y a une proportion moindre que chez l'adulte et seulement dans les cellules monocytaires il y a une plus grande proportion avec granulations azurophiles, correspondant apparemment avec la proportion des cellules neutrophiles, et nous disons apparemment, parce qu'à des images neutrophiles identiques ne correspond pas la même image monocytaire à granulations azurophiles.

Nous ne faisons aucune relation des cellules à granulation oxyphile, parce qu'il est très facile de constater dans toutes

ces images sanguines normales, qu'il n'existe aucun rapport numérique entre ces cellules et la granulation azurophile.

Nous donnons dans le tableau XV un résumé du tableau précédent de l'homme adulte normal; de la femme en gestation et après l'accouchement; et de l'enfant, où on pourra voir plus clairement toutes les différences qui existent entre les proportions des cellules à granulations azurophiles et les cellules à autres granulations.

Nous voyons donc qu'on peut constater ce qui suit :
1° dans des images sanguines, telles que celles de la femme dans la période de gestation, au moment de la délivrance, et de 2, 4, 5, et 6 jours après.

a) Le nombre total des globules blancs augmente au moment de la délivrance en quantité considérable, pour diminuer progressivement dans les périodes suivantes, mais en restant toujours plus grand que celui de l'adulte normal, jusqu'à 25 ou 36 jours après la délivrance.

b) Le nombre total des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube, augmente et diminue graduellement de la même façon que le nombre total des globules blancs, en restant toujours aussi plus grand que le chiffre normal de l'adulte.

c) Le nombre total des polynucléaires à granulation neutrophile augmente et diminue de la même façon.

d) Les proportions des cellules azurophiles par rapport à 100 globules blancs augmentent d'abord et diminuent après, au moment de la délivrance, augmentant de nouveau et après diminuant progressivement dans des chiffres successivement plus proches de ceux de l'état normal.

e) La proportion des cellules à granulation neutrophile pour 100 globules blancs, augmente et diminue restant proche du chiffre normal.

f) Le nombre de cellules mononucléaires à granulations azurophiles par rapport à 100 cellules mononucléaires, aug-

mente, et diminue graduellement en restant toujours dans un plus grand nombre qu'à l'état normal, excepté 30 jours après l'accouchement.

2° L'augmentation et diminution proportionnelle de toutes ces cellules se fait dans les proportions suivantes :

a) Pour le total des globules blancs augmentation maximum de 12.000 sur la normale, de 800 comme minimum.

TABEAU

	ADULTE NORMAL.	FEMME EN GESTATION	DÉLIVRANCE	2 JOURS APRÈS
Globules blancs par mm ³	7.200	12.000	19.000	12.000
Mononucléaires azurophiles par mm ³	752	1.477	1.586	1.390
Polynucléaires neutrophiles par mm ³	45.59	8.558	16.786	8.864
Mononucléaires azurophiles 0/0	10.45	1.231	8.35	1.159
Polynucléaires neutrophiles 0/0	63.32	7.132	8.835	7.387
Mononucléaires azurophiles 100	33	46	72	49
Total de mononucléaires 0/0	34.11	2.775	1.160	2.368
Total de polynucléaires 0/0	65.88	72.74	8.835	7.624

b) Pour les cellules azurophiles, maximum de 834 sur la normale et de 100 en moins (30 jours après délivrance) que chez l'adulte normal.

c) Pour les cellules à granulation neutrophile, maximum de 12.000, minimum de 555 supérieur à la normale.

d) Pour les cellules azurophiles rapportées à 100 globules blancs le maximum 1,86 p. 100 d'augmentation et maximum de diminution 2,29 p. 100.

e) Pour les cellules neutrophiles l'augmentation maximum de 25 p. 100, augmentation minimum 0,61 p. 100.

f) Pour les cellules à granulations azurophiles rapportées à 100 mononucléaires il y a augmentation maximum de 39 p. 100, minimum de 9 p. 100, diminution maximum 8 p. 100.

3° Dans ces chiffres, s'il y a quelques relations numériques entre le total des cellules mononucléaires sans granulations, les cellules neutrophiles et les cellules azurophiles, ces relations ne sont pas fixes, constante entre l'une et l'autre, ni proportionnelles.

4° Dans les images sanguines telles que celles de l'enfant à la naissance, 6 jours après, 6 mois après, 5 et 8 ans

XV

4 JOURS APRÈS	6 JOURS APRÈS	30 JOURS APRÈS	ENFANT 36 HEURES	ENFANT DE 6 JOURS	ENFANT 8 MOIS	ENFANT 5 ANS	ENFANT 8 ANS
10.000	10 000	8.000	14.000	9.500	14.000	9.000	7.600
1.162	1.100	652	652	793	1164	733	792
7.189	7.283	5.113	9.951	5.298	6.890	5.148	4.008
1.162	1.010	861	449	835	832	815	1043
7.189	7.283	6.393	7 108	5.577	4.921	5.720	5.313
46	42	25	175	195	17	25	25
2.527	2.483	3.275	2.566	4.289	4.906	3.999	4.180
7 467	7.511	6.710	7.424	5.706	5.081	5.997	5.814

après progressivement :

a) Le nombre total des globules blancs par millimètre cube augmente du double à la naissance et diminue graduellement en restant à un chiffre plus grand que chez l'adulte jusqu'à 8 à 10 ans.

b) Le total des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube reste, depuis la naissance, à un chiffre presque semblable à celui de l'adulte, excepté à l'âge où il y a aussi une augmentation, comme à la naissance, du total des globules blancs.

c) Les cellules à granulations neutrophiles augmentent et diminuent graduellement en restant toujours eu plus grand nombre que chez l'adulte.

d) La proportion des cellules azurophiles par rapport à 100 globules blancs est moindre que chez l'adulte et devient égale à l'âge de 10 ans.

e) La proportion des cellules azurophiles par rapport à 100 cellules mononucléaires est moindre aussi que chez l'adulte, mais augmente progressivement jusqu'à ce qu'elle ait atteint le chiffre de l'adulte.

f) La proportion des cellules neutrophiles pour 100, est plus grande que celle de l'adulte, à la naissance, et diminue ensuite graduellement en restant jusqu'à l'âge de 10 ans moindre que chez l'adulte.

5° Ces variations sont dans les chiffres suivants :

a) Pour les globules blancs en total, l'augmentation maximum de 7.000 sur le chiffre normal, minimum de 400.

b) Pour les cellules à granulations azurophiles maximum de 412 une seule fois, ensuite à tous les différents âges 40 ou 20 de moins par millimètre cube.

c) Pour les cellules neutrophiles, maximum d'augmentation 5.492, plus du double, minimum de 500 à peu près.

d) Pour les cellules azurophiles par rapport à 100 globules blancs il y a une diminution maximum de 5 p. 100, minimum de 2,10 p. 100.

e) Pour les cellules neutrophiles l'augmentation maximum 8 p. 100 et diminution maximum de 14, 11 p. 100.

f) Pour les cellules à granulations azurophiles rapportées à 100 cellules mononucléaires, diminution maximum 16 p. 100, minimum 8 p. 100.

6° Dans tous ces chiffres, moins encore que dans les exemples précédents, on ne voit pas une relation numérique quelconque entre ces diverses cellules. On peut constater d'après toutes ces formules sanguines que :

A neutrophilie totale différente, correspond parfois azurophilie totale égale, ou azurophilie totale différente, toutefois il est plus fréquent de voir hyperleucocythose correspondant à

neutrophilie (de cette même façon ne correspond pas l'azurophilie à la mononucléose) : à mono-nucléose égale peut correspondre azurophilie différente, ou égale.

Si nous envisageons les cellules mono-oxyphiles dans leurs rapports, nous ne trouvons aucune relation avec la granulation azurophile.

Entre les proportions des monocytes à granulations azurophiles, nous n'avons trouvé aucun rapport, elles sont chez l'enfant en plus grand nombre, mais semblables aux exemples antérieurs. Les cellules non mûres qui se trouvent dans le sang de l'enfant ainsi que de la femme à la période de gestation, ne montrent pas, lorsqu'elles contiennent la granulation azurophile, une proportion capable de faire varier les faits que nous avons constatés; les cellules lymphocytaires lymphoïdes qu'on trouve chez l'enfant, ne sont pas en grand nombre, à granulations azurophiles.

Si on voit que totalement il existe une neutrophilie et azurophilie coexistantes chez la femme, chez l'enfant, où il existe au contraire mononucléose, il n'existe pas une diminution des azurophiles, par millimètre cube, et presque insensible la différence de pourcentages par rapport à 100 globules blancs.

Tous ces faits que nous signalons dans ce résumé, on pourra les voir plus clairement dans les exemples que nous avons donnés des sujets anormaux et dans quelques expériences.

Dans les types sanguins où existe une neutrophilie totale notable ou augmentation relative de ces cellules, on peut constater qu'il existe une augmentation du nombre total des cellules à granulations azurophiles; entre 100 cellules mononucléaires il y aura déjà 7 p. 100 de plus sur la moyenne normale; par rapport à 100 globules blancs on peut trouver le chiffre normal, mais généralement plus élevé que la normale. Le plus grand pourcentage des cellules polynucléaires neutrophiles correspond parfois au plus grand pourcentage

de cellules à granulations azurophile (on voit les cellules à granulations azurophiles se trouver augmentées par millimètre cube, parfois diminuées de 100 à moins de 300).

Dans ces cas on peut constater aussi que le nombre de cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 mononucléaires est égal à la normale, parfois un peu plus bas ou d'autres fois plus grand; pour les chiffres relatifs rapportés à 100 globules blancs on peut constater aussi qu'ils ne correspondent pas toujours à l'augmentation des cellules à granulation neutrophile, proportionnellement, et quelquefois en augmentant celles-ci plus de la normale, augmente le pourcentage des cellules azurophiles. En général la neutrophilie augmente avec l'azurophilie ainsi que le total des globules blancs par millimètre cube. Dans le cas où il y a la plus forte neutrophilie et la plus forte azurophilie, nous avons trouvé 20.702 des premières et 1.605 des secondes; comme chiffre le plus petit des cellules à granulation neutrophile 6.070 et d'azurophile 404; on peut voir que les écarts ne suivent aucune relation. Relativement nous avons trouvé des pourcentages maximum de cellules neutrophiles 94,01 p. 100, pendant que les cellules azurophiles 16,05 p. 100; par rapport à 100 cellules mononucléaires de 57 p. 100, tandis que comme chiffre minimum des neutrophiles 67,45 p. 100 et 2,02 p. 100 d'azurophiles et par rapport à 100 cellules mononucléaires, de ces dernières 20 p. 100.

En observant tous les chiffres de notre tableau, on constate donc, qu'il n'y a pas absolument relation numérique entre ces deux espèces de cellules.

Dans les exemples des sujets anormaux où les cellules sanguines se montraient dans un nombre inférieur, les cellules à granulation neutrophile aussi, ou à peu près normal; où on voit la diminution totale des globules blancs et seulement on constate une augmentation, tant totale que relative, des cellules à granulation mono-oxyphile, dans ce cas, le chiffre-

des cellules à granulations azurophiles ne gardant non plus aucun rapport constant ni avec les dernières ni avec les cellules à granulations neutrophiles. Les cellules à granulations azurophiles pourront atteindre le chiffre de 1.509 par millimètre cube, de 59 p. 100 mononucléaires et de 35,09 p. 100 globules blancs; tandis qu'il y aura 991 cellules neutrophiles par millimètre cube et 22,62 p. 100 globules blancs; des cellules mono-oxyphiles 80,32 par millimètre cube et 18,45 p. 100 globules blancs. On pourra penser qu'ici les cellules à granulations azurophiles ont augmenté en suivant l'augmentation des cellules mono-oxyphiles, mais il n'en est rien; dans d'autres exemples on peut constater des faits contraires, par exemple : à 13,30 p. 100 de cellules mono-oxyphiles et 1.596 par millimètre cube; 40,82 p. 100 de neutrophiles et 4.898 par millimètre cube, correspondra 780 cellules à granulations azurophiles par millimètre cube, 6,50 p. 100 globules blancs et 14 p. 100 cellules mononucléaires.

En cherchant d'autres exemples, nous trouvons que chez un sujet avec 17 p. 100 de cellules mono-oxyphiles, 1.162 par millimètre cube; 44,18 p. 100 des cellules neutrophiles, et 3.004 par millimètre cube, on a des cellules à granulations azurophiles : 11,87 p. 100 globules blancs, 32 p. 100 mononucléaires et 807 par millimètre cube. Nous pouvons montrer encore un cas plus démonstratif : un sujet avec 45,79 p. 100 des cellules mono-oxyphiles, 15.797 par millimètre cube; 19,23 p. 100 et 6.634 par millimètre cube des cellules neutrophiles; les cellules à granulations azurophiles étaient 3.467 par millimètre cube, 29 sur 100 mononucléaires et 10,05 p. 100 globules blancs.

Nous pouvons donner d'autres exemples tirés de nos tableaux antérieurs, pour démontrer que les cellules à granulations azurophiles, si elles n'ont aucun rapport numérique avec les cellules à granulations neutrophiles, n'ont égale-

ment aucun rapport avec les cellules à granulations mono-oxyphiles.

Dans les images sanguines où l'on peut constater l'augmentation des cellules mono-oxyphiles et des cellules mononucléaires en général, on peut constater les mêmes résultats, que dans les images où les cellules neutrophiles prédominent par leur nombre. Des autres images sanguines telles que les leucémiques et les pseudoleucémiques, il est intéressant de faire un court résumé.

Chez les leucémiques myéloïdes chroniques, Aubertin et Chabanier ont trouvé 21,5 p. 100 des cellules à granulations azurophiles, dont 9,5 p. 100 avec des granulations neutrophiles aussi. Nous avons trouvé 37,50 p. 100 dont 29 p. 100 contenaient aussi des granulations neutrophiles mûres et non mûres, sur ces 37,50 p. 100 de cellules à granulations azurophiles 8,50 p. 100 seulement possédaient uniquement ces granulations. Parmi les 12 leucoblastes monocytaires à granulations azurophiles il y en avait 4 avec la granulation neutrophile non mûre et sur 39 promyélocytes 25 contenaient la granulation azurophile, les 39 contenaient tous la granulation neutrophile plus ou moins âgée. Nous voyons donc que l'augmentation considérable des cellules sanguines par millimètre cube porte principalement sur les cellules neutrophiles, et comme nous ne pouvons pas exclure ces mêmes cellules qui contiennent la granulation azurophile, nous sommes forcés de considérer que sur 220.000 cellules par millimètre cube, 82.500 contenaient la granulation azurophile dont 18.700 exclusivement cette granulation, tandis que les cellules à granulation neutrophile montaient au nombre de 159.500 par millimètre cube, y compris celles qui possédaient aussi la granulation azurophile. D'autre part, nous pouvons dire, qu'à ce nombre de cellules à granulation exclusivement azurophile, correspondait un nombre de 95.700 cellules à granulation exclusivement neutrophile, ce qui

donne un rapport presque semblable au rapport normal par millimètre cube.

Ces détails numériques concernant les cellules du sang leucémique n'avaient pas été donnés jusqu'ici, ils permettent de trancher plus facilement les objections ou les divergences qui existent sur le nombre des cellules à granulations azurophiles et neutrophiles dans la leucémie chronique, et de voir de suite que, d'après ces proportions, la différenciation entre la granulation azurophile, neutrophile mûre et neutrophile non mûre, est assez nette; on voit clairement que toutes les cellules mononucléaires de cette image sanguine ne possèdent pas la granulation neutrophile et non plus la granulation azurophile et que, si la proportion qui contient la première est plus grande que la seconde, il y a aussi des cellules qui contiennent celles-ci et pas la première et de la même façon, les cellules promyélocyitaires qui contiennent toutes une granulation neutrophile plus âgée ou presque mûre, ne contiennent pas toutes la granulation azurophile.

Dans les types sanguins de la leucémie lymphoïde on voit que les cellules à granulations azurophiles gardent un rapport semblable à celui de la leucémie myéloïde, c'est-à-dire que par millimètre cube il y aura un nombre de cellules à granulations azurophiles moindre que des cellules à granulation neutrophile et presque en rapport normal, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires celles qui contiennent la granulation azurophile sont en nombre plus petit que dans les cas normaux. Maintenant, si nous comparons ces types sanguins à ceux que nous avons donnés dans notre tableau n° X d'un enfant de 5 ans, avec une forte mononucléose, on pourra voir qu'il y a presque la même neutrophilie relative correspondant presque à une azurophilie égale relativement; mais si nous ajoutons dans ce dernier cas les cellules à granulation monooxyphile, les rapports sont tout à fait différents et on voit d'autre part qu'il n'y aura pas relation avec le nombre

total des globules blancs par millimètre cube, entre les deux cas.

D'autres images sanguines peuvent être comparées à celle de la leucémie-myéloïde; celle de la leucémie cutis par exemple, où il existe une forte monooxyphilie et l'autre cas qui suit dans notre 10^e tableau; voici la comparaison :

1 ^{er} sujet glob. bl. :	par mm ³	34.500	dont ζ -18 °/°	ε -19, 23 °/°	α -45,79 °/°
2 ^e — — —	—	13.000	— ζ -22 °/°	ε -27, 21 °/°	α -4,76 °/°
1 ^{er} — ζ par mm ³		3.467	ε par mm ³	6.502.	
2 ^e — ζ —		3.262	ε —	3.197.	
1 ^{er} — ζ par rapport à 100 mononucléaires		29	p.	100.	
2 ^e — ζ — — —		—	—	33	p. 100.

En négligeant certaines fractions, on voit nettement qu'au double des polynucléaires ε et α , correspond la moitié des cellules azurophiles, par rapport à 100 globules blancs; chiffre égal par rapport à 100 cellules mononucléaires (différence de 4) et par millimètre cube chiffre presque égal (différence de 200). On voit donc un rapport dans ces écarts, mais en faisant une comparaison avec le type normal, on voit que dans le premier cas où il y a une hyperleucocytose 5 fois plus grande à peu près, 5 fois plus grande l'azurophilie totale, l'azurophilie relative est restée dans les mêmes proportions qu'à l'état normal; la polynucléose aussi et dans le second cas nous trouvons le double de l'état normal (chiffre total des globules blancs); les cellules à granulations azurophiles par 100 globules blancs, du double; par rapport à 100 mononucléaires égales à la normale et les cellules polynucléaires de moitié de la normale, c'est-à-dire la formule est invertie en restant l'azurophilie presque identique par millimètre cube et par rapport à 100 cellules mononucléaires, entre les deux cas.

D'autres images sanguines qui suivent dans ce tableau, nous donnent aussi des faits assez intéressants : deux sujets dont un avec une neutrophilie environ 6 fois au dessous de la

normale, l'autre avec une neutrophilie identique et par millimètre cube les deux avec un nombre égal de globules blancs et de 1.300 à 1.500 au-dessous de la normale, vis-à-vis de la granulation azurophile la première présentait un total de 100 de plus que la normale, la seconde à 100 de moins, dans la première 3 p. 100 et dans la seconde 4 p. 100 en plus, par rapport aux mononucléaires; dans le premier 4 p. 100 de plus rapporté à 100 globules blancs et dans le second 2 p. 100 seulement, donc on voit qu'à un nombre de cellules neutrophiles identiques et par rapport à 100 cellules mononucléaires un nombre d'azurophiles identiques aussi, ne correspond pas exactement la même azurophilie par millimètre cube, ni par rapport à 100 globules blancs.

Dans deux autres cas avec neutrophilie totale encore plus basse que la normale, de presque la moitié, aussi neutrophilie relative plus basse, de 10 p. 100, dans l'autre de 12 à 13 p. 100, l'azurophilie dans ces deux cas est pourtant plus grande que la normale et celui où la neutrophilie est plus grande il y en a 400 en plus et dans l'autre un peu plus de 200 par millimètre cube; par rapport à 100 cellules mononucléaires il y en a 21 p. 100 de plus qu'à l'état normal, dans l'autre cas 15 p. 100 et par rapport à 100 globules blancs près du double de la normale. On voit par conséquent, que les rapports relatifs neutrophiles et azurophiles ont été conservés, mais non pas le rapport total par millimètre cube, malgré le nombre total identique des globules blancs par millimètre cube.

Nous pouvons donner de nombreux exemples pour démontrer l'absence de rapport numérique fixe, entre les cellules à granulations azurophiles et les cellules à granulations neutrophiles. On verra clairement entre tous ces cas, que de même que lorsqu'il y a hyperneutrophilie il n'y a pas toujours hypoazurophilie, de même aussi quand il existe hyperazurophilie il n'y a pas non plus hyperneutrophilie ou le contraire. Nous allons résumer pour les faire ressortir davantage, tous

TABLEAU

	PNEUMONIE	CANCER	ACCÈS PALUDÉENS	PURPURA. (AGONIE)	LYMPHO- SARCOMATOSE	AZOTÉMIE
Globules blancs par mm ³	14.000	20.000	9.600	19.000	22.000	22.000
Mononucléaires ζ —	1.019	682	404	895	1.064	444
Polynucléaires ϵ —	11.956	17.350	7.468	15.671	19.725	20.702
Mononucléaires ζ 0/0						
globules blancs.	7.28	3.41	4.21	4.71	4.84	2.02
Polynucléaires ϵ 0/0	85.40	86.75	77.80	82.48	89.66	94.10
Mononucléaires ζ rapportés à 100						
mononucléaires.	50	26	20	27	57	38
Total de mononucléaires 0/0	14.56	13.19	21.10	17.49	8.47	5.32
— de polynucléaires 0/0	85.04	86.75	78.85	82.48	91.45	94.10

	BRONCHITE	LEPRA	ADÉNOMA DE LA PROST.	LEPRA	RHUMATISME	PSORIASIS	CONVALESCENCE DE PNEUMONIE	DERMATITE
Globules blancs par mm ³	6.000	6.400	6.000	6.300	7.000	6.000	6.500	5.000
Mononucléaires ζ —	1.104	1.157	1.104	1.197	1.285	1.081	1.277	999
Polynucléaires ϵ —	3.240	3.293	3.385	1.402	4.494	3.510	3.852	2.399
Mononucléaires ζ 0/0	18.40	18.09	18.36	19.01	18.37	18.02	19.66	19.88
Polynucléaires ϵ —	54.00	57.08	56.37	22.26	64.21	58.50	59.26	47.98
Mononucléaires ζ 100 mononucléaires	46	46	45	47	55	53	50	43
Total de mononucléaires 0/0	40.00	39.33	40.55	40.43	33.42	33.44	39.32	46.22
Total de polynucléaires 0/0	60.00	60.61	59.38	59.50	66.55	65.98	60.62	53.06

DIPHTÉRIE	AZOTÉMIE	SYPHILIS ?	ADÉNOMA PROSTATIQUE	ADÉNOMA PROSTATIQUE	INTOX. : GAZ ASPHYXIANTS	ROUGEOLE (ENFANT)	LYMPHO- SARCOMATOSE	LEPRA	ADULTE NORMAL
10.000 4.605 6.820	18.000 4.089 15.804	9.000 4.420 6.070	7.800 4.189 5.335	8.200 532 6.309	8.000 536 5.213	9.300 4.274 6.751	10.000 8.74 7.325	7.000 4.108 4.399	7.200 752 4.559
16.05 68.20	6.05 87.08	12.45 67.45	45.25 68.41	6.49 76.95	6.74 65.17	43.67 72.60	8.74 73.25	45.83 62.85	40.45 63.32
52 31.15 68.20	52 11.67 87.08	41 29.99 69.79	52 28.55 70.58	30 21.70 78.24	23 29.29 70.66	50 27.34 72.60	50 17.42 82.51	50 31.66 68.24	33 34.11 65.88
LEPRA	LEPRA	LEPRA	LEPRA	PARASITISME INTESTINALE	PARASIT. INT. ET SYPHILIS	ENFANT NORMAL ?	VIÉLLARD NORMAL ?	LEUCÉMIE CUTIS	LEUCÉMIE CUTIS
7.000 4.108 4.399 15.83 62.85	7.100 4.104 4.821 15.56 67.63	4.200 4.454 783 34.64 18.66	4.500 4.579 991 35.09 22.02	5.000 4.255 1.943 25.11 38.86	12.000 780 4.898 6.50 40.82	10.000 660 1.322 6.60 13.22	5.000 4.023 1.589 20.46 31.79	14.500 3.283 3.945 22.54 27.21	34.500 3.467 6.634 40.05 19.23
50	60	52	59	53	14	8	32	33	29
31.72	26.94	66.04	59.51	47.51	45.83	82.61	66.07	68.02	34.89
68.24	73.03	33.32	40.47	52.60	54.02	17.35	33.77	31.97	65.02

ces faits dans un tableau des différents exemples que nous avons donnés antérieurement.

Dans ce tableau on voit clairement des chiffres qui ne laissent aucun doute sur ceci : que chez des sujets chez lesquels un facteur cellulaire sanguin augmente ou diminue, polynucléaires neutrophiles, monooxyphiles ou mononucléaires, les cellules à granulations azurophiles peuvent aussi augmenter ou diminuer, ou rester invariables.

Nous avons vu déjà que chez des sujets normaux il y a une moyenne de 33 cellules mononucléaires sur 100 qui portent la granulation azurophile et que ce chiffre peut osciller, mais sans jamais dépasser le chiffre de 39 p. 100 comme maximum, ou de 26 p. 100 comme minimum et qu'à ce chiffre de 33 p. 100 correspond presque toujours un total par millimètre cube de 752 comme moyenne, même si les proportions relatives des cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 globules blancs, varient.

On voit d'après ce dernier tableau, que dans ces images sanguines, deux sujets avec la même neutrophilie et polynucléose relative, présentent différentes azurophilies relatives, que cette différence est de 2 à 1 et que par rapport aux types normaux si la neutrophilie est de 20 p. 100 plus grande, il y a dans un cas 3,50 p. 100 moins d'azurophiles et dans l'autre cas 7 p. 100; mais qu'au contraire sur 100 cellules mononucléaires il y a 50 azurophiles chez l'un et chez l'autre 26. Ce rapport ne correspond à aucun autre, parce que, si on voit la quantité des globules blancs par millimètre cube, elle n'est pas de la moitié dans l'une et dans l'autre; le total des cellules à granulations azurophiles peut être dans un cas plus grand que la normale, dans les autres moins que la normale. En choisissant deux autres cas, nous trouvons qu'avec une neutrophilie identique, l'azurophilie est identique aussi et dans les deux cas il existe le même nombre de cellules à granulations azurophiles par rapport à 100 cel-

lules mononucléaires et la polynucléose qui est très légèrement augmentée de 5 p. 100, l'azurophilie l'est aussi de 5 p. 100, ce qui différencie ces deux cas des deux premiers, c'est qu'ici l'azurophilie et la neutrophilie ont augmenté également. Choisissons encore 4 de ces exemples dans lesquels la moitié des cellules mononucléaires portent la granulation azurophile : dans deux de ces quatre cas la neutrophilie est égale, dans les deux autres différente et à égale neutrophilie ne correspond pas égale azurophilie, et à égale azurophilie ne correspond pas non plus égale neutrophilie, bien que cela puisse arriver. Enfin, toutes les combinaisons possibles peuvent être trouvées dans les exemples donnés dans le tableau antérieur en ce qui concerne le rapport numérique des cellules mononucléaires à granulations et polynucléaires. Et si on pense que dans quelques cas il peut y avoir un rapport numérique fixe entre ces cellules, pour identifier la granulation azurophile à la granulation neutrophile, on voit dans d'autres cas que cela est impossible.

Si nous donnons des chiffres précis entre toutes ces images sanguines, on verra que les cellules à granulations azurophiles, sur 100 cellules mononucléaires, peuvent atteindre le chiffre maximum du double des chiffres normaux. Chez l'adulte nous n'avons jamais trouvé un chiffre inférieur à 20 sur 100 cellules mononucléaires. Relativement, par rapport à 100 globules blancs, le chiffre maximum que nous avons trouvé de 35 p. 100 et minimum de 2; 02 p. 100, correspondant à 22 p. 100 et à 94 p. 100 de cellules à granulation neutrophile et à 59 p. 100 et 38 p. 100 de cellules à granulations azurophiles rapporté à 100 mononucléaires.

Si nous établissons ces rapports avec les mononucléaires et les cellules à granulation mono-oxyphile, nous trouverons des faits à peu près analogues à ceux observés pour la neutrophilie. Par exemple, 3 sujets avec neutrophilie égale et mono-oxyphilie égale peuvent montrer une azurophilie égale, bien

que diminuée chez le premier, augmentée chez le second et le troisième, par rapport au chiffre normal. Tout de même on peut trouver avec ces mêmes chiffres des cellules azurophiles, différents chiffres neutrophiles et des chiffres égale mono-oxyphiles; d'autre part avec une neutrophilie et mono-oxyphilie égales, on peut trouver différentes azurophilies. A mononucléose égale et polynucléose égale peuvent correspondre différentes azurophilies, et à formules complètement inverties entre polynucléaires et mononucléaires, peuvent aussi correspondre une azurophilie différente ou égale. Si la mononucléose relative en général porte une azurophilie totale plus grande et relative parfois, d'autres fois il peut y avoir une azurophilie faible ou égale à la normale.

Les faits précédents peuvent être résumés de cette façon :

1° Dans le type sanguin où le nombre relatif ou total de cellules à granulation neutrophile augmente;

a) Le nombre relatif et total des cellules à granulations azurophiles augmente en général;

b) Le chiffre relatif ou total peut être au-dessous de la normale; un des deux plus grand, l'autre plus faible; la proportion des cellules à granulations azurophiles par rapport aux cellules mononucléaires, majeure ou mineure.

2° Chez les types sanguins dans lesquels l'équilibre leucocytaire se maintient normal et chez qui un facteur X ne permet pas de considérer comme des sujets normaux, les cellules à granulations azurophiles augmentent ou diminuent, soit totalement ou relativement du chiffre normal.

3° Dans le cas où la mono-oxyphilie ou la mononucléose augmentent, ou se maintienne normale la neutrophilie.

a) L'azurophilie augmente relativement ou totalement, ou des deux façons;

b) L'azurophilie peut diminuer ou rester presque normale.

4° Chez deux ou plusieurs sujets avec image sanguine à neu-

trophilie égale, peut se présenter une azurophilie égale ou différente et vice-versa, avec une azurophilie égale, une neutrophilie égale ou différente.

5° On peut trouver des sujets présentant une neutrophilie différente et azurophilie différente en même temps, sans aucun rapport numérique, parfois avec un rapport fixe.

Les chiffres qui présentent toutes ces variations peuvent se résumer ainsi :

1° Par millimètre cube, presque constamment, de 1.004 à 1.500, (rarement plus de 3.000, dans la leucémie) de cellules azurophiles; quand c'est moins que le chiffre normal, 650 jusqu'à 400. Son pourcentage par rapport à 100 globules blancs, lorsqu'il est plus grand que la normale, de 12 à 35 p. 100; quand il est inférieur à la normale, de 8,65 p. 100 à 2,02 p. 100; par rapport à 100 mononucléaires, supérieure à la normale, de 40 à 60 p. 100; lorsqu'il est inférieure, de 28 à 20 p. 100.

Tandis que dans la neutrophilie les chiffres qui montrent ces variations sont moins écartés, et si des fois proportionnels aux différents écarts des cellules azurophiles, d'autrefois il n'existe aucune relation.

Une autre question que nous devons résumer ici, est la suivante : les variations des cellules lymphocytaires ou monocytaires à granulations azurophiles par rapport à l'augmentation des cellules neutrophiles ou mono-oxyphiles, ou à sa diminution.

Le chiffre de notre tableau démontre que ces variations ne portent pas toujours sur les lymphocytes ou sur les monocytes exclusivement, parfois ce sont les lymphocytes qui varient, d'autres fois les monocytes; d'autres fois les deux en même temps. Il y a des cas tout de même où on voit constamment les variations portant sur les microlymphocytes de la seconde forme, les mésolymphocytes de la seconde forme aussi et sur les monocytes, parfois l'aug-

mentation est consécutive à la présence des cellules jeunes à granulations azurophiles.

Les microlymphocytes qui sont à l'état normal dans une proportion de 10 à 16 p. 100, à granulations azurophiles, dans ces cas le chiffre peut atteindre de 20 à 40 p. 100, les mésolymphocytes de 60 à 70 p. 100 et les monocytes 100 p. 100. D'après notre tableau on pourra voir que dans le cas d'une plus grande neutrophilie, seules les cellules microlymphocytaires de la première forme diminuent (celles qui contiennent la granulation azurophile), mais les microlymphocytes de la seconde forme et les monocytes sont ceux qui augmentent le plus. Dans le cas où les cellules monooxyphiles augmentent, les microlymphocytes de la première forme à granulations azurophiles, sont ceux qui augmentent, de même les mésolymphocytes de la seconde forme ; dans les monocytes de la seconde forme la variation est irrégulière. Les cellules mésolymphocytaires de la première variété contiennent rarement la granulation azurophile, à l'état normal il est difficile de trouver une de ces cellules qui porte la granulation.

Dans le type du sang leucémique on peut constater que généralement la proportion de cellules azurophiles est presque égale à la normale et augmente seulement par millimètre cube, tandis que les cellules à granulation neutrophile ou monooxyphile peuvent être dans des proportions considérablement variables.

Dans les organes hématopoiétiques ou autres tissus, il est facile de vérifier toutes nos conclusions. On voit que les cellules à granulations azurophiles augmentent ou diminuent dans ces organes sans aucune relation avec la neutrophilie ou la monooxyphilie. Dans la vie intra-utérine, nous avons vu que dans certains organes la proportion des cellules à granulation azurophile reste à peu près égale à la normale, tandis que les cellules à granulation oxyphile ne se montrent pas ou se montrent dans une proportion minime.

Si nous prenons maintenant les images sanguines où n'existe pas la granulation neutrophile de l'homme, mais une granulation amphi-oxyphile ou ni l'une ni l'autre, on constate que dans celles qui contiennent la granulation amphi-oxyphile et non la granulation neutrophile de l'homme, les cellules à granulations azurophiles se trouvent de la même façon que chez l'homme. D'après nos tableaux, on voit que chez le cobaye normal elle est dans une proportion plus élevée que dans le sang de l'homme : relativement, plus de 7 p. 100; totalement, par millimètre cube, plus du double; toutefois sur 100 cellules mononucléaires la différence n'est que de 2,50 p. 100, de plus. Si les proportions relatives sont plus grandes, c'est à cause du chiffre inférieur des cellules polynucléaires; chez le cobaye ainsi que chez l'homme adulte, les chiffres sont presque invariables chez le même animal dans diverses périodes et entre deux ou trois cobayes on voit une différence par rapport à 100 cellules mononucléaires de 4 à 6 p. 100, de même que chez l'homme.

Chez le lapin où la mono-oxyphilie et l'amphi-oxyphilie est à peu près semblable à celle du cobaye, nous voyons que le chiffre des cellules à granulations azurophiles est de beaucoup inférieur, relativement de 3,07 p. 100, et que sur 100 cellules mononucléaires, 1/10^e seulement contient la granulation azurophile.

Chez la grenouille où n'existe aucune granulation neutrophile ni amphi-oxyphile et seulement une granulation oxyphile et monobasophile, les proportions des cellules à granulations azurophiles sont semblables à celles du lapin.

Chez la souris blanche, à peu près le double du lapin, et ici la granulation neutrophile est tout à fait spéciale.

D'autre part, chez le cobaye par exemple, en changeant l'image sanguine (gestation ou part) on trouve que contrairement à ce qui se passe chez l'homme, pendant que le nombre des cellules à granulation amphi-oxyphile reste

invariable, les cellules à granulations azurophiles diminuent à peu près de 14 p. 100 cellules mononucléaires; en diminuant encore après l'accouchement le chiffre des amphoxyphiles et monooxyphiles, le nombre des cellules à granulations azurophiles diminue aussi. En reprenant l'image sanguine d'un cobaye trois ou quinze jours après sa naissance, on voit l'indépendance entre le chiffre des cellules à granulations azurophiles et les cellules avec d'autres granulations. A la naissance du cobaye, les cellules polynucléaires amphoxyphiles sont en plus grand nombre que chez le cobaye adulte, tel que cela se passe chez l'homme et de la même façon. Les proportions des cellules à granulations azurophiles suivent aussi les mêmes changements que chez l'homme, il y a la moitié de ce qu'on observe chez le cobaye adulte relativement et plus exactement encore que chez l'homme, la moitié entre 100 cellules mononucléaires. A mesure qu'augmente l'âge du cobaye, on voit que le nombre des cellules polynucléaires diminue et que le nombre des mononucléaires augmente de cette même façon, le nombre des cellules à granulations azurophiles augmente aussi.

Il nous semble qu'il est impossible de démontrer plus nettement la différence qui existe entre la granulation azurophile et la granulation amphoxyphile, aussi bien qu'avec la granulation neutrophile de l'homme, et si nous voyons qu'il n'existe aucun rapport entre ces deux granulations dans les cellules du sang, il n'y en a pas non plus dans les autres tissus de ces animaux. Dans les expériences que nous avons faites pour démontrer cette question, les résultats ont été concluants: nous avons vu qu'en injectant l'arséno-benzol chez l'homme et chez quelques animaux, l'équilibre neutrophile variait de 63 à 67 p. 100 et que l'azurophilie variait de 8 à 19 p. 100; que, dans certaines périodes où la neutrophilie était inférieure, l'azurophilie était supérieure; que dans d'autres cas où la neutrophilie était supérieure, l'azuro-

philie n'était pas pour cela inférieure; le nombre de ces cellules restant presque invariable et qu'à une quantité égale de neutrophilie dans deux images différentes ne correspondait pas une quantité égale d'azurophilie; tous ces faits s'observaient avec la granulation monoxyphile. Chez le cobaye nous avons vu qu'avec une forte dose (mortelle) de néo-arsénobenzol, à une grande augmentation des cellules à granulation amphi-oxyphile, correspondait une diminution des cellules à granulations azurophiles. Lorsque la dose injectée n'était pas mortelle, à un moment où le chiffre des cellules amphi-oxyphiles était plus grand, celui des cellules à granulations azurophiles fut inférieur, ensuite il augmentait presque progressivement jusqu'à un nombre double de celui normal de l'animal; sur 100 cellules mononucléaires il y en avait 62 avec granulations azurophiles, c'est-à-dire une augmentation de 16, lorsque les cellules à granulation amphi-oxyphile restaient invariables et en diminuant par moitié, par millimètre cube, le total des cellules à granulations azurophiles était resté presque égal. Comme nous l'avons dit en étudiant les différents chiffres des cellules à granulations azurophiles et des cellules à granulations neutrophiles ou amphi-oxyphiles, dans leur ensemble, c'est-à-dire en différentes images obtenues expérimentalement chez un même sujet, on voit qu'il paraît exister un rapport; séparément étudié il n'y en a aucun, et ce rapport qui nous paraît exister, est consécutif à des causes physiologiques que nous étudierons plus tard et en aucune façon due à l'identité morphologique de toutes ces granulations.

Dans nos expériences, en faisant diminuer le nombre des globules blancs par millimètre cube, nous avons pu constater que parfois le nombre des cellules neutrophiles restait à peu près invariable par millimètre cube et aussi relativement, tandis que les cellules à granulations azurophiles diminuaient plus sensiblement par rapport à 100 cellules mononucléaires,

diminution qui parfois atteignait jusqu'à 10 p. 100, par millimètre cube jusqu'à plus de 140 environ ; les cellules monooxyphiles variaient en général avec l'azurophilie. Chez d'autres sujets : en augmentant le nombre des cellules neutrophiles, le nombre des cellules azurophiles diminuait, en correspondant à égale neutrophilie relative une égale azurophilie aussi, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires les cellules à granulations azurophiles diminuaient graduellement. Dans un troisième exemple on voyait que pendant que la neutrophilie restait invariable, l'azurophilie restait aussi.

D'après les résultats des autres expériences faites sur le sang où existait une augmentation de cellules à granulation amphi-oxyphile, on voyait une diminution progressive du nombre relatif et total des cellules à granulations azurophiles, la même chose qu'avec les cellules à granulation amphi-oxyphile, seulement il y avait augmentation relative dans quelques cas.

Dans d'autres séries d'expériences chez le cobaye, nous avons pu constater qu'à azurophilie égale correspondait une différence d'amphi-oxyphilie, soit relative ou totale.

Dans des images sanguines de l'homme, modifiées par l'action du chloroforme, la neutrophilie restait stationnaire ou augmentait souvent et correspondait à une invariabilité du nombre des cellules à granulations azurophiles ou à une diminution de celles-ci. Chez la grenouille où n'existait pas, comme nous avons dit, la granulation neutrophile ou amphi-oxyphile, les cellules à granulations azurophiles diminuaient considérablement par l'action du chloroforme, les cellules à granulation oxyphile ou monobasophile restant presque invariables.

Finalement en faisant varier par l'iodure de potassium la formule leucocytaire de l'homme, nous avons pu constater qu'en augmentant le nombre des cellules neutrophiles, on

augmentait aussi le nombre des cellules azurophiles ou diminuait aussi de la même façon; dans quelques autres cas la neutrophilie augmentait et l'azurophilie diminuait ou restait à peu près invariable.

En cherchant d'autre part dans nos expériences de différenciation, les proportions des cellules azurophiles et des cellules monooxyphiles, nous constatâmes aussi qu'en augmentant la mono-oxyphilie, l'azurophilie augmentait parfois ou parfois restait invariable.

Dans les exemples donnés après l'action de la pilocarpine, on voyait l'azurophilie augmenter avec une légère intermittence, la neutrophilie augmenter et diminuer relativement, mais par millimètre cube elles restaient stationnaires ou augmentaient lorsque l'azurophilie diminuait. Dans les exemples donnés après action de l'adrénaline, il arrivait le contraire : l'augmentation de neutrophilie était plus accentuée lorsque l'azurophilie restait stationnaire.

Tous ces faits, qui se rapportent aux tissus sanguins, peuvent être constatés dans d'autres tissus, mais naturellement une comparaison exacte ne pouvait pas se faire en l'absence des cellules à granulation neutrophile ou amphoxyphile.

Nous devons répéter encore que dans ces changements numériques, la proportion des mononucléaires à granulations azurophiles rapportée à 100 mononucléaires de la même variété et de la même forme, dans ces augmentations ou diminutions, ne correspondait pas l'augmentation ou la diminution des cellules neutrophiles. Hynek, dans une expérience, la seule que nous connaissons, constatait qu'en injectant au lapin du nucléate de soude, les cellules à granulations azurophiles augmentaient lorsque les cellules monocytaires (forme dite de transition) ne conservaient aucune relation avec cette augmentation ni aucune cellule anormale du sang, car l'augmentation s'effectuait avant l'apparition des cellules

des organes leucopoïétiques non complètement développés.

Il nous reste à établir par les proportions numériques, la différence des cellules à granulations azurophiles avec les corps de Kurloff, qui sont aussi azurophiles.

Dans les expériences que nous avons faites, nous avons pu constater que parfois elles conservent une relation numérique mais d'autres fois les quantités des unes, en augmentant ou en diminuant, ne correspondaient pas aux autres. Nakano dans ses expériences chez le cobaye trypanosomé expérimentalement, dans le but d'étudier les corps de Kurloff, obtenait des résultats qui après ses tableaux paraissaient les mêmes que ceux que nous avons obtenus en expérience avec certaines substances : les modifications dans le nombre de ces cellules ne correspondaient pas aux modifications qui se présentaient dans le nombre des cellules à corps de Kurloff.

Il nous semble pouvoir conclure, d'après tous les faits que nous avons pu constater et que nous avons exposés dans ce chapitre et le chapitre précédent, que la granulation azurophile est une granulation tout à fait spéciale des cellules mononucléaires et qui ne se ressemble d'aucune façon à la granulation neutrophile mûre ou non mûre, ni à la mono-oxyphile mûre ou non mûre et non plus à l'ampho-oxyphile ni à la mono-basophile, ni morphologiquement ni chimiquement. Que si d'autre part, dans les variations numériques qui peuvent se trouver, ces granulations ou les cellules qui les contiennent gardent parfois un rapport, d'autres fois, on ne voit aucune relation.

Nous n'avons pas insisté sur la différenciation de la granulation azurophile au plasmosome de Ferrata, faute d'avoir pu trouver une technique qui nous donnât toute confiance.

Par les procédés de Maximow (culture des cellules des tissus lymphoïdes des mammifères) nous n'avons pas eu des résultats bien nets de la technique, et le résultat en tout cas, si on peut obtenir d'après ce qu'il dit, artificiellement, la pro-

duction des myélocytes à granulation neutrophile des cellules typiques lymphoïdes, ce ne sera pas une preuve qui pourrait donner pour la différenciation de la granulation azurophile une lumière plus grande que ce que nous avons donné. Ces faits seraient utilisables si uniquement les cellules néoformées hors de l'organisme contiennent un seul type de granulation neutrophile, puisque nous savons que dans une même cellule jeune peuvent se présenter la granulation azurophile et la granulation neutrophile, et dans ce cas la question principale serait de cultiver exclusivement une seule espèce de cellules lymphoïdes à granulations azurophiles, ce que nous croyons jusqu'ici impossible. De cette façon, seulement, on pourrait se convaincre qu'en réalité la granulation azurophile se transforme en granulation neutrophile ou mono-oxyphile.

Dans notre prochain chapitre où nous étudions la biologie de la granulation azurophile, on pourra trouver d'autres preuves pour différencier toutes ces granulations.

CHAPITRE VI

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

Comme nous l'avons dit précédemment, l'étude physiologique de la granulation azurophile comprend celle de la cellule qui la contient. L'étude physiologique expérimentale ne peut pas être faite non plus en dehors des quelques procédés employés par nous dans notre étude histologique. Si l'on pouvait connaître d'avance et repérer les cellules qui présentent cette granulation, ou si l'on pouvait obtenir une culture de cellules lymphoïdes portant cette granulation, si l'on pouvait voir *in-vitro* cette granulation et suivre ses évolutions, l'étude physiologique serait plus exacte, mais faute de pouvoir avoir ce renseignement comme on l'obtient pour les cellules polynucléaires exclusivement (lesquelles peuvent être parfaitement différenciées dans des préparations non colorées) nous sommes obligé d'envisager dans cette étude biologique de la granulation, la cellule mononucléaire qui la contient.

La petite granulation que nous avons vue à l'ultra-microscope dans certaines cellules mononucléaires et qui diffère de celle vue par Bosc, nous n'avons pas pu l'identifier avec la granulation azurophile. Si comme nous l'avons vu à propos de l'identification des plasmosomes et de la granulation azurophile, la méthode de Negreiros-Rinaldi paraît parler en faveur de l'identification de ces deux granulations, la preuve n'est pas certaine et la technique n'est ni suffisamment sûre,

ni suffisamment pratique pour trancher définitivement la question. De même, la granulation observée par Bosc dans des frottis colorés, est sans doute la granulation azurophile, mais à l'ultra-microscope ces deux granulations, d'après nos observations, ne se ressemblent pas.

Propriétés physiologiques.

Mobilité. — La granulation azurophile est-elle mobile? Si certaines images des cellules dans lesquelles elle se présente, paraissent indiquer qu'elle se déplace à l'intérieur du cytoplasme, d'autres images nous font penser qu'elle se déplace à cause du mouvement amiboïdien du corps cellulaire.

Comme on a discuté les mouvements propres de la granulation neutrophile et mono-oxyphile, on peut discuter ceux de la granulation azurophile, toutefois les granulations neutrophiles et mono-oxyphiles ont pu être supposées se mouvoir par leur présence hors du cytoplasme; il est du reste vraisemblable que cette migration n'est pas due au mouvement propre de la granulation, mais provient de l'éclatement artificiel ou naturel de toute la cellule. Cela n'arrive pas avec la granulation azurophile; nous n'avons jamais trouvé une granulation azurophile libre, c'est-à-dire, hors d'une parcelle du cytoplasme. Parmi les cellules que nous avons classifiées comme indifférenciées, s'il est vrai que nous en avons vu quelques-unes hors d'un noyau presque nu, elles n'ont pas été entièrement libres, car il y avait toujours une petite portion du cytoplasme autour de cette granulation, en apparence indépendante du noyau ou du filet azurophile décrit par Decastello, Hynek et d'autres, réseau qui pourra être dépendant du filet chromatinien ou du spongioplasme, et qui en tous cas est morphologiquement d'apparence chromatinienne. Elle peut être attachée à ce filet, mais en réalité, indépen-

dante de lui. Par exemple, dans des cellules mésolymphocytaires, dans lesquelles les noyaux se montrent après fixation comme si elles étaient immobiles, (d'après leur position centrale, leur forme sphérique et dans lesquelles le cytoplasme apparaît aussi comme en état immobile, sphérique et un peu gonflé), nous avons vu que la granulation azurophile est répartie déjà près du noyau, quelques-unes, des autres près du périplasme. Dans d'autres cellules où un débris cytoplasmique est détaché du reste de la cellule, la granulation reste apparemment à sa place, elle ne paraît pas avoir changé d'emplacement. Cette inégalité ou irrégularité de situation de la granulation azurophile, ne nous paraît pas devoir être à un titre quelconque, une preuve du mouvement propre de la granulation. D'après sa topographie il est très vraisemblable qu'elle change de place, mais pas par elle-même. Dans les masses protoplasmiques libres (bulles de Mayer) qui sont généralement sphériques, la granulation azurophile lorsqu'elle s'y trouve est centrale et si par exemple, dans les microlymphocytes elle est visible, c'est toujours dans la partie où le protoplasme est plus large; de même si dans quelques mésolymphocytes de la première forme elle se trouve dans le périplasme, peut-être y avait-elle été conduite avant l'immobilisation de la cellule. De toute façon, la certitude du mouvement propre de la granulation azurophile ne peut pas être constatée d'une autre façon et nous devons nous en tenir à sa mobilité commandée par la mobilité de la cellule qui la contient.

Un fait déjà constaté anciennement (Jones, 1846, Davaine, 1850, Ranvier 1875, Schultz, 1865) et qui ne permet pas de discussion, est le mouvement propre du leucocyte, mouvement sur place, amiboïde, mouvement de translation, diapédèse (Dallinger, 1819, Dutrech, Dujardin, Müller, 1824, Waller, 1846, Stricker, 1865, Cornheim, 1866, Lortet, 1867, Ranvier, etc.). Mais cette constatation, observée particulièrement sur les

cellules sanguines polynucléaires, ne le fut pas à l'égard des mononucléaires. Jolly, Wolff, à la même époque, furent les premiers à démontrer que rien n'était si invraisemblable et que les cellules mononucléaires avaient un mouvement identique au mouvement des cellules polynucléaires. Neumann, Mayer, Biesadecki, Lowit, Roux, Müller, Rieder, Morel, en pensant que dans le mouvement actif il pouvait y avoir les cellules mononucléaires du sang leucémique, par exemple, contrairement à l'opinion de Weiss et d'Hayen, permettait à Jolly de faire ces observations et de déterminer nettement le degré de mobilité de chaque espèce de cellules mononucléaires. Dans ses observations il constatait qu'aussi bien que les cellules à grand noyau, les cellules à noyau plus petit possédaient un mouvement plus ou moins actif, d'après l'espèce cellulaire. Alfred Wolff constatait aussi que les cellules lymphatiques avaient la capacité de se mouvoir comme Vidal l'avait constaté également; Hirschfeld, d'un autre côté, voyait le mouvement des grands lymphocytes de la leucémie lymphatique, contrairement à Ehrlich qui ne l'avait pas constaté. Wolff considérait que rien n'était plus facile à constater que ce mouvement *in-vitro*, surtout par le procédé à l'agar-agar que recommandait Destjenedekhysin; avec sa méthode il voyait le mouvement plus actif de toutes les cellules mononucléaires sans que ces cellules périssassent, ce qui arrivait naturellement par coloration vitale, où un quinzième à un vingtième des cellules mourait à cause du colorant : « le mouvement dans ces cellules était une faculté biologique propre à elle, comme qualité fondamentale de toute vie ».

Un grand nombre d'auteurs ont confirmé depuis toutes ces affirmations et sont arrivés à pouvoir activer ou retarder la mobilité des cellules sanguines. D'autre part, ce mouvement peut être constaté dans les cellules libres, soit dans le plasma-sanguin, soit dans un liquide approprié. Les tra-

vaux de Metchnikoff et de ses élèves ont été aussi concluants, ils sont connus de tous les histologistes et il serait trop long de les analyser. Nous dirons seulement que le mouvement des cellules fixes étant parfois un mouvement sur place, il arrive qu'il est nié par quelques auteurs, comme Groden, qui pensait que les cellules mononucléaires à grand noyau (macrophage de l'exsudat péritonéal de chiens tuberculisés par la voie abdominale) n'étaient que des cellules conjonctives desquamées (ce qui prouva complètement que ces cellules devenaient libres à cause de leur mobilité qui leur permettait d'abandonner la membrane épiploïque). Comment maintenant pouvait-on comparer les mouvements de ces cellules et quels étaient les signes qui pouvaient confirmer ces mouvements? Par une étude comparative morphologique d'abord, comme l'étude de certains êtres inférieurs, les amibes, les auteurs purent confirmer ces mouvements; d'où là est venu le mot qui désigne le changement de forme dans les unes et dans les autres et qui sert à désigner le mouvement des cellules mononucléaires : mouvement amiboïde. Les cellules mononuclées émettent des expansions plus ou moins larges, d'aspect différent, pseudopodes, ici dans une direction, là dans une autre; puis, une de ces expansions augmente aux dépens du reste de la cellule, les noyaux s'y portent et de cette façon tout le reste de la cellule; quelques pseudopodes s'effacent et d'autres se forment à côté. La cellule sanguine, ainsi que d'autres cellules quelconques en état de repos, présente seulement une forme sphérique régulière; et si ce changement morphologique se produit dans le cytoplasme mobile, les noyaux paraissent suivre ce mouvement en donnant certaines différences morphologiques. Si ces différences ne sont pas uniquement liées au mouvement du cytoplasme et aussi à d'autres fonctions particulières du noyau ou de toute la cellule, nous devons convenir de toute façon que les noyaux, comme il a été observé dans les différents mouve-

ments de la cellule, peuvent devenir ovales, réniformes ou présenter des échancrures et à la fin se diviser; les noyaux, comme nous l'avons déjà dit, changent de place et arrivent à rester excentriques. Ces constatations ont été faites en fixant les cellules pendant ce mouvement. De cette même façon, Ranvier, et Jolly, ont pu constater que les cellules les plus actives sont celles qui ont un protoplasme plus riche, telles que les grands mononucléaires, les polynucléaires, les mésolymphocytes et en dernier lieu les microlymphocytes; ainsi toutes ces cellules possèdent à des degrés divers un degré respectif de mobilité.

Sachant qu'une fixation appropriée pouvait tuer les cellules dans la forme qui permettait le degré de mobilité dans lequel elles se trouvaient à la sortie de leur milieu naturel, sachant aussi qu'à la sortie de ce milieu on pouvait constater pendant quelque temps leur vitalité et la mobilité qu'elles possédaient naturellement, nous avons considéré que c'était pour nous un moyen de voir si ces cellules possédaient un degré plus grand de mobilité ou égal à d'autres cellules ne contenant pas cette granulation.

Jusqu'ici, en nous rapportant seulement à la mobilité de la cellule isolée (abstraction faite d'un autre mouvement qui s'opère dans tout un groupe de cellules dans certaines conditions et qui est aussi la conséquence de quelques conditions spéciales de l'organisme), nous pouvons affirmer que les cellules à granulations azurophiles possèdent cette propriété de se mouvoir ainsi que les autres cellules sanguines. Le fait est facile à constater dans des préparations colorées de sang frais, en suivant la technique que nous avons déjà décrite : de cette façon nous avons pu constater qu'un certain nombre de cellules à protoplasme large, à noyau excentrique, où il y a des expansions cytoplasmiques, possédaient la granulation azurophile ; de cette même façon nous avons pu observer dans des préparations sèches, où la forme irrégulière de la cellule

est tout à fait spéciale, qu'elle a été fixée au moment où se produisait un mouvement amiboïde. Ces figures sont loin d'être égales naturellement à celles qu'on observe après l'étalement du sang.

Dans notre classification des cellules mononucléaires, nous avons compris dans un groupe de cellules microlymphocytaires, les cellules de la première forme qui paraissent ne pas être dans un état de mouvement actif; parmi ces cellules, normalement il y en a 10 sur 110 qui contiennent la granulation azurophile, tandis que dans ces mêmes cellules que nous avons classifiées comme étant de la seconde forme et qui montrent une forme de cytoplasme en mouvement, il y en a 15 à 18 sur 100 qui contiennent la granulation azurophile; parmi les mésolymphocytes nous avons ceux de la première forme dans lesquels on pourrait affirmer, d'après leur cytoplasme sphérique et leur noyau central, qu'il n'y a aucun mouvement, nous n'y avons trouvé que rarement la granulation azurophile et dans les mésolymphocytes de la seconde forme à large cytoplasme et à noyau excentrique, 50 p. 100 à peu près contiennent la granulation. Cette constatation, faite sur les cellules lymphocytaires, on peut la faire aussi dans les cellules monocytaires ou celles de la première forme à cytoplasme presque sphérique ou ovale, dont seulement 10 p. 100 contiennent la granulation, tandis que parmi les autres de la seconde forme 69 à 70 p. 100 la contiennent. Mais on peut bien se rendre compte que parmi les cellules que nous considérons, d'après leur morphologie, comme des cellules dans un état de mouvement amiboïde, toutes ne possédaient pas ces granulations. De toute façon, cela ne prouve pas que les cellules à granulation azurophile ne sont pas des cellules mobiles, et au contraire, on peut constater que ces cellules sont capables d'avoir un mouvement propre, comme on peut le voir dans des préparations colorées après un séjour de quelques heures à l'étuve. Pour démontrer ce fait plus

nettement, il nous faudra l'étudier dans des cellules où un agent quelconque produit un mouvement actif du cytoplasme ou est capable d'arrêter ce mouvement et pour cela l'examen *in-vitro* était nécessaire, ou l'examen *in-vivo*, en provoquant un mouvement de translation de la cellule. Nous avons utilisé pour ces expériences le cobaye, la grenouille et le lapin. Chez le cobaye nous avons trouvé à l'examen du sang et liquide péritonéal, sur 50 cellules mononucléaires, de 3 à 8 cellules douées d'un mouvement amiboïde; après fixation de cette préparation et coloration par la méthode toujours utilisée par nous, nous avons confiné ces expansions pseudopodiques du protoplasme où il y avait aussi des granulations azurophiles. En injectant dans la cavité péritonéale un demi-centimètre cube d'un liquide contenant des débris leucocytaires, et des microbes divers, une demi-heure après nous avons trouvé qu'un nombre plus grand de cellules mononucléaires possédait ces expansions protoplasmiques avec des microbes englobés et quelques débris cellulaires; s'il est vrai qu'un plus grand nombre de ces cellules contenait la granulation azurophile, toutes ne la présentaient pas. Chez le lapin, en procédant de la même façon, avec 5 centimètres cubes de globules de mouton lavé, nous constatons, 6 heures après l'injection, que si le nombre des cellules à granulation azurophile avait augmenté, cette augmentation ne portait pas seulement sur celles des cellules qui présentaient une expansion cytoplasmique, mais aussi sur d'autres qui semblaient être restées indifférentes à l'agent injecté. Chez la grenouille nous avons tâché de produire une activité du mouvement cytoplasmique, en chauffant graduellement l'eau dans laquelle étaient placés ces animaux, jusqu'à une température de 35 degrés; après quelques secondes l'animal restait immobile et tout à fait en état de mort apparente, sorti de l'eau ainsi chauffée, il restait sans mouvement et on pouvait lui faire l'amputation d'un membre sans réveiller aucune sensibilité. Dans ces conditions, nous

avons pensé que toutes les cellules pouvaient avoir subi une température de 31° à 33° à laquelle les cellules sanguines de la grenouille se montrent dans un état d'activité le plus accentué. Effectivement, dans les cellules mésentériques et dans des cellules du sang, nous pouvions constater les formes à grand cytoplasme élargi, à différentes expansions et à noyau excentrique, formes qui montraient les mouvements expérimentés dans ces cellules. De cette façon nous avons pu confirmer aussi nos précédentes expériences, que quelques-unes de ces cellules contenaient la granulation azurophile, mais que d'autres ne la contenaient pas du tout.

En procédant d'une façon contraire, c'est-à-dire, en tâchant d'arrêter le mouvement cellulaire, nous avons obtenu ces résultats : chez des cobayes, au lieu d'injecter des substances capables d'activer le mouvement cellulaire, nous avons injecté quelques doses d'une solution de chlorhydrate de morphine (1 centigramme par 222 grammes d'animal). Au bout de 3/4 d'heure nous examinâmes le liquide péritonéal : très peu de cellules mononucléaires contenaient la granulation azurophile, celles qui montraient avoir été paralysées dans ce mouvement, même très rarement, présentaient cette granulation. Chez d'autres cobayes nous avons injecté au lieu de la morphine, 8 centigrammes de bromhydrate de quinine : nous avons constaté le même fait ; le nombre de cellules à granulation azurophile était très diminué, mais à part cela, la granulation se présentait dans des cellules à protoplasme presque régulier ou sphérique et dans d'autres cellules à cytoplasme large. Chez la grenouille anesthésiée par le chloroforme, nous avons constaté les mêmes faits.

Nous pouvons donc nous convaincre que les cellules à granulation azurophile possèdent la même propriété de mobilité amiboïde que les autres cellules mononucléaires sans granulation et que la mobilité de la cellule n'est pas liée rigoureusement à sa présence. Ce même fait on pouvait l'appliquer à

d'autres cellules granuleuses, neutrophiles ou mono-oxyphiles, lesquelles peuvent présenter un plus grand degré de mobilité sans changer pour cela son état granuleux. Vis-à-vis des cellules sans aucune granulation, elles peuvent avoir un mouvement amiboïde sans présenter pour cela une granulation quelconque.

Cette étude de la mobilité de la cellule à granulation azurophile n'est pas suffisante pour démontrer toute autre espèce de mobilité qui peut exister chez elle. Dans la diapédèse, l'augmentation du nombre des cellules sanguines dans une région déterminée de l'organisme et l'apparition des cellules autres, non propres à cette région, peuvent nous donner certaines idées de la mobilité translatoire des cellules à granulation azurophile. Il est facile de se rendre compte que dans n'importe quelle forme de diapédèse, si l'on trouve des cellules accumulées dans une région quelconque de l'organisme, cellules polynucléaires et cellules mononucléaires, il existe aussi de ces cellules qui montrent la granulation azurophile; de cette façon il n'y a aucun doute que ces cellules peuvent posséder une mobilité sur place et une mobilité leur permettant de passer d'un tissu à un autre de l'organisme, mais que cette mobilité n'est pas propre uniquement à la dite cellule et que l'apparition de la granulation n'est pas liée à ce mouvement. On peut constater que dans des foyers de suppuration il y a des cellules mononucléaires qui possèdent la granulation azurophile et d'autres qui ne la possèdent pas. Un autre fait qu'on peut constater est que, dans les cellules mononucléaires à grand noyau, qui possèdent une faculté motrice plus active, sont aussi celles qui possèdent une plus grande quantité de granulations azurophiles et les cellules lymphocytaires petites moins mobiles, celles qui en possèdent moins. Cette étude de la mobilité de la cellule à granulation azurophile peut être complétée en traitant, comme nous allons le faire, de sa sensibilité.

Sensibilité des cellules à granulations azurophiles.

Dans l'étude de la sensibilité des cellules à granulations azurophiles nous devons répéter forcément quelque chose de ce que nous avons dit sur sa mobilité, si l'on considère que la sensibilité que présente la cellule d'être attirée ou repoussée par certains agents étrangers, comprend nécessairement une mobilité qui lui est propre; d'autre part, la propriété de sensibilité que possèdent ces mêmes cellules d'englober certains éléments différents, doit aussi être assimilée à la mobilité de translation et sa mobilité sur place.

Dans la sensibilité de la cellule sanguine on a différencié la sensibilité tactile (tagmotaxie) et la sensibilité spéciale qu'elles possèdent de fuir d'un milieu qui n'est pas favorable à leur vie ou à leur développement, c'est-à-dire, à leur activité fonctionnelle. La chimiotaxie, nom sous lequel Pfeiffer, en 1884, désignait cette sensibilité de certains organismes inférieurs, Michael l'avait observée déjà en 1883, Stahl, également. Lebert d'abord et après Pekelharing (1889), Massart et Bordet (1889-1890) l'appliquaient aux globules blancs. Stahl, voyant la faculté de certains animaux inférieurs, plasmods, de s'approcher de substances propres à leur vie et de s'éloigner d'autres substances nuisibles, appelait ce phénomène *trophotrophisme* positif et négatif, ce que Lebert appelait chimiotaxie positive et négative. Outre cela, Metchnikoff considérait une autre sensibilité propre de la cellule, sensibilité qu'il appelait physio-tactique, par laquelle les cellules sanguines pouvaient être attirées ou repoussées par certains agents physiques (variations de température, de pression, de vitesse, etc.) du milieu où elles se trouvaient. Depuis cette époque jusqu'à nos jours, tous les histologistes et physiologistes ont parlé souvent de chimiotaxie, en l'appliquant quelquefois à certains phénomènes qui en réalité n'avaient rien à voir avec la vraie sensibilité cellulaire.

La chimiotaxie est un fait indiscutable, même après toutes les critiques qu'on en a faites, mais il est aussi indéniable qu'il existe fréquemment des phénomènes d'apparence chimiotactique qui n'ont rien à voir avec la sensibilité de la cellule sanguine. Il est indiscutable que si l'augmentation, par exemple, du nombre des cellules sanguines ou d'une seule espèce cellulaire dans la circulation capillaire, dans la cavité péritonéale ou dans une autre région de l'organisme, ou la diminution du nombre de ces cellules, peut être attribuée à leur sensibilité positive ou négative il faut admettre d'autre part, que ce phénomène n'est pas toujours la conséquence de cette sensibilité, d'après ce que nous pouvons voir par l'irritation du centre générateur de ces cellules, par action directe d'un agent étranger ou par action indirecte d'autres agents (vagotropisme, sympathicotropisme). Si l'augmentation des cellules mono-oxyphiles dans le liquide péritonéal du cobaye, comme l'ont montré Weinberg et Séguin, est parfois consécutive à un phénomène purement chimiotactique, dans d'autres circonstances elle est produite par irritation directe de la moelle, par une prolifération de ces cellules. Il est possible aussi, comme le signalait Pappenheim, que dans la mono-oxyphilie produite par certaines substances telles que la pilocarpine, il existe plutôt un phénomène de vagotropisme, phénomène positif direct, comme celui qui se produit dans les ganglions lymphatiques, dans le lymphatisme, en augmentant le nombre de lymphocytes, ou ce qui se produit par l'adrénaline (sympaticotropisme) en augmentant le nombre des cellules neutrophiles. W. Frey, dernièrement, dans ses expériences avec la pilocarpine et l'adrénaline chez le cobaye et le lapin, confirmait les conclusions d'Ehrlich, lesquelles montraient aussi qu'en plus du pouvoir locomoteur qui existait dans les cellules lymphatiques, fréquemment la lymphocytose locale était la conséquence de l'augmentation de ces cellules par

accumulation passive, à cause de l'irritation de ce tissu lymphatique et non par chimiotactisme ou attraction du lymphocyte du sang.

Lœper et Crouzon dans leurs expériences sur l'adrénaline, constataient l'augmentation considérable des globules blancs portant d'abord sur les éléments lymphocytaires, plus tard sur les éléments mono-oxyphiles, mais Lœper, en concluant sur l'action directe de cette substance sur la rate, tendait à penser que cette augmentation était due à une irritation directe et non à un chimiotactisme.

Depuis la découverte de cette sensibilité de la cellule sanguine et depuis son application aux différents phénomènes de l'immunité et de la défense de l'organisme, continuellement se sont produites des discussions et de nouvelles conceptions sur la sensibilité chimiotactique de ces cellules. En tout cas, des faits existent, ils sont positifs, réels, et il est positif aussi que ces phénomènes de chimiotactisme direct ou indirect peuvent exister à la fois, lorsque, comme le dit très bien Pappenheim, l'agent étranger circulant dans le sang n'agit pas seulement par chimiotactisme, mais pénètre aussi dans l'organe hématopoiétique en irritant directement les leucocytes, ou en portant son action sur le système nerveux ou circulatoire, et par son intermédiaire, sur les leucocytes.

Nous allons présenter les faits que nous avons obtenus en faisant agir différents agents capables de développer le chimiotactisme positif ou négatif, et d'après eux nous pourrions voir si la cellule à granulations azurophiles possède cette sensibilité; nous tâcherons ensuite d'interpréter nos résultats et de voir quelles déductions d'ordre biologique nous pouvons en tirer.

S'il est vrai qu'en faisant l'examen du sang circulant après injection ou ingestion d'un agent étranger, on ne peut pas nettement établir le chimiotactisme cellulaire, en connaissant les agents capables de produire cette sensibilité cellulaire,

nous aurons une base pour faire nos conclusions. D'autre part, en faisant les examens sur le liquide péritonéal, nous aurons des résultats plus nets et plus certains de ce que l'augmentation ou la diminution des cellules dans ce liquide après l'action de certaines substances introduites dans la cavité péritonéale, est due à la sensibilité chimiotactique positive ou négative de ces cellules. Nous étudierons comment se comportent aussi les cellules à granulations azurophiles lorsqu'à part ces substances chimiotactiques nous faisons agir sur l'organisme d'autres substances qui agissent par irritation ou inhibition des organes hématopoiétiques, sans oublier non plus qu'un agent qui peut attirer ou repulser les cellules sanguines peut ne pas empêcher le tagmotactisme de ces cellules.

Chimiotactisme négatif. — Nous commencerons d'abord par les substances qui produisent le chimiotactisme négatif des cellules sanguines, et nous rapporterons les faits déjà constatés par Cantacuzène, Oppel, Popoff, avec l'opium et la morphine; Massart et Bordet et d'autres avec le chloroforme; Metchnikoff, Gabritschewsky, Bings, Maurel, avec la quinine.

Cantacuzène établissait ceci : on injecte à un cobaye, par voie intra-péritonéale, un centimètre cube de teinture d'opium pour 200 grammes d'animal. Au préalable, sous la peau de l'oreille de l'animal on a placé une série de tubes capillaires fermés à une extrémité et contenant une émulsion de vibrions cholériques. Des tubes semblables sont appliqués à des cobayes qui n'ont pas reçu la teinture d'opium. Au bout de 2 heures, les tubes du premier cobaye ne contiennent aucun globule blanc, tandis que chez le second il existe un bouchon leucocytaire de 2 millimètres de longueur; 2 heures plus tard, les tubes du premier cobaye ne contenaient encore aucun leucocyte et ceux du second 4 millimètres cubes de bouchons leucocytaires. Ce n'est que six heures après que

les tubes du premier cobaye contenaient 2 millimètres de bouchons; ultérieurement, les bouchons ont augmenté de dimensions. Cantacuzène devait se demander si dans ce cas il y avait suspension de la mobilité, de la sensibilité tactile et de la sensibilité chimiotactique des cellules sanguines, et pour le constater, il faisait à un cobaye narcotisé, une injection intra-péritonéale d'une solution d'encre de Chine dans l'eau physiologique. Il constatait 1/4 d'heure après, dans le liquide péritonéal, qu'il n'existait pas un nombre plus grand de cellules blanches qu'à l'état normal, où au contraire, toutes ces cellules contenaient un nombre de grains noirs de l'encre de Chine. 3 heures 1/2 après, le nombre de leucocytes n'avait pas augmenté dans le liquide péritonéal, donc, la diapédèse avait été jusqu'à ce moment nulle et tout de même la sensibilité tactile et la mobilité sur place avaient persisté. Déjà après 3 heures 1/2, en répétant la même expérience, ni la mobilité, ni la sensibilité tactile ne persistaient, c'est-à-dire qu'en général, après 3 heures, toute sensibilité avait disparu.

Oppel confirmait ces expériences et Popoff également en employant la morphine; d'autre part, aucun auteur ne les a contredites.

Ainsi donc, l'action de l'opium et de la morphine sur la sensibilité chimiotactique, tactile et mobilité de la cellule sanguine est un fait avéré, et sans répéter l'expérience de la même façon, puisque nous connaissons les résultats après cette technique, nous utiliserons le sulfate de morphine en voyant comment se comportent les cellules à granulations azurophiles.

Nous avons injecté à des cobayes, des doses différentes de cette substance, et nous avons fait les examens à diverses périodes en tenant compte du fait observé par Cantacuzène; les injections ont été faites par la voie intra-péritonéale. Nos examens ont porté sur le sang périphérique autant que sur le liquide péritonéal; nous donnons dans le tableau

TABLEAU XVII

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES.	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCES	KURLOFF	CELLULES JEUNES			ζ PAR M./M ³	POLYNUCLÉAIRES β 0/0	α ET γ 0/0	POLYNUCLÉAIRES β PAR M./M ³	GLOBULES BLANCS PAR M./M ³
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME				0 0	0 0					
Cobaye de 850 gr. avant l'expérience. 30 min. après 0,01 cent. morphine. 3 heures après.	0-2	4-12	0-1	19-23	4-11	11-10	0-1	0-2		23.88	39.02	3295	21.44	5.65	4.338	13.800
		1-8	0-4	20-24	6-20	6-5	1-3	1-1		22.46	40.48	4976	30.76	6.42	2.706	8.800
		1-14	0-1	16-16	3-10	5-13	0-3	0-3	2-12	5.92	15.23	1071	75.0	3.81	13.573	18.000
Cobaye de 670 gr. avant l'expérience. 20 minutes après. 2 h. 3 4 après.	1-5	3-13		18-25	2-10	5-8	1-5			44.49	32.41	4440	47.88	6.45	4.692	9.800
	0-3	3-12	0-3	19-28	0-12	5-8	0-4			43.78	35.28	1083	47.05	3.32	3.717	7.900
	0-8	1-14	0-2	15-30	0-13	3-8	0-2	0-2		7.07	30.20	707	58.95	3.72	5.895	10.000
Cobaye de 580 gr. avant l'expérience. 20 minutes après et 3 mi- nutes avant de mourir.		4-16	0-1	8-25	2-14	6-7	1-4	0-2		44.67	32.68	4583	51.18	1.41	4.862	9.500
	1-10	8-21		4-17	1-15	3-6		2-1	0-10	8.48	34.04	932	57.02	0.00	6.272	11.000
Liquide péritonéal avant l'expérience. 20 minutes après. 2 h. 30 après.										23.00	44.0		5.0	28.0		
										20.00	48.0		6.00	26.0		
										8.00	61.0		3.00	20.0		

suivant nos résultats et nous les analyserons ensuite.

Nous voyons clairement par les exemples qui précèdent, que les cellules à granulations azurophiles ont en réalité une sensibilité chimiotactique négative indiscutable vis-à-vis de la morphine, et peut-être plus accusée que d'autres cellules sanguines. Dans le premier exemple, nous voyons que, même que la narcose de l'animal fut profonde, la diapédèse ou la translation de ces cellules sanguines étant presque abolie, on trouvait seulement dans le sang 1.976 par millimètre cube, tandis qu'avant l'expérience on trouvait 3.295, c'est-à-dire que le tiers à peu près avait disparu de la circulation. Mais la question n'est pas là : les cellules à granulations azurophiles sont-elles les seules disparues ? Dans cette période nous pouvons constater que la diminution de ces cellules a été accompagnée par la diminution d'autres cellules sanguines, ainsi les polynucléaires amphi-oxyphiles ont disparu dans la même proportion et relativement le pourcentage de l'une et de l'autre est diminué à peu près de 1,42 p. 100 ; par rapport à 100 cellules mononucléaires, de 3 p. 100, pour les azurophiles ; cela veut dire qu'il existe à peu près les mêmes proportions de cellules mononucléaires à granulations azurophiles. Maintenant, 3 heures après l'injection, lorsque le maximum de la narcose était atteint, nous constatâmes un fait très net et d'autre part le contraire de ce qui a été constaté par quelques auteurs. Les cellules polynucléaires amphi-oxyphiles avaient augmenté jusqu'à atteindre un nombre plus que du double du nombre avant l'injection, tandis que les cellules mononucléaires contenant la granulation azurophile avaient diminué effectivement, aussi bien par millimètre cube de sang que dans leurs proportions relatives, diminution de 1.081 ; pour 100 cellules mononucléaires de 10 p. 100 et par rapport à 100 globules blancs de plus de 17 p. 100. Si nous interprétons ce fait, nous pourrions penser que l'action du narcotique avait déjà cessé complètement ou

que la dose injectée avait produit un effet contraire, en causant une irritation des organes hématopoiétiques ou une vaso-dilatation, mais cela n'a rien à voir avec le fait que les cellules à granulations azurophiles avaient diminué dans le tissu sanguin; pour ces cellules le chimiotactisme fut certain, elles furent plus sensibles à l'action de l'agent. On pourrait penser que les cellules à granulations amphi-oxyphiles plus actives ou plus résistantes ne furent pas atteintes aussi profondément, mais la question qu'en se produisant une considérable prolifération des cellules polynucléaires, les organes leucopoiétiques furent capables de produire cette seule espèce de cellules, pendant que les autres restaient un nombre inférieur; tout de même, le nombre de cellules à granulations azurophiles était inférieur à la normale, ce qui prouvait la sensibilité de ces cellules en présence d'un agent non propre à sa vie ou à ses fonctions. D'autre part, on peut voir que ce ne sont pas seulement les cellules à granulations azurophiles qui sont en nombre inférieur, mais aussi les cellules mononucléaires sans cette granulation. Peu nous importe cette diminution totale, mais le fait qui doit retenir notre attention est, qu'au lieu d'avoir sur 100 cellules mononucléaires, 38 avec la granulation azurophile, comme à l'état normal, il y en avait à ce moment seulement 28. On peut voir aussi qu'une demi-heure après l'injection, les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles n'avaient pas diminué de la même façon que celles qui contenaient la granulation.

Dans le second exemple nous trouvons encore plus nettement l'action de l'agent narcotique et nous voyons que le résultat était à peu près le même, seulement ici on constate que les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles ont suivi à peu près les mêmes variations numériques que les cellules à granulations amphi-oxyphiles, presque de même les cellules à granulations mono-oxyphiles. Pourtant on voit

que les cellules à granulations azurophiles par millimètre cube, 2 heures 3/4 après l'injection, lorsque l'animal a été dans son maximum de narcotisation, avaient diminué de moitié et relativement par rapport à 100 cellules mononucléaires de 12 p. 100.

Dans le troisième exemple ce résultat est encore plus prononcé, et nous aurions pu donner d'autres exemples de ce que nous avons obtenu dans d'autres expériences, mais ces trois nous ont paru suffisants, puisque tous les autres sont superposables.

D'autre part, qu'est-ce qui s'est passé dans la cavité péritonéale? Tout à fait les mêmes résultats que dans la circulation périphérique, c'est-à-dire, la diminution du nombre des cellules à granulations azurophiles exclusivement, pendant que les autres cellules restaient dans les mêmes proportions à peu près.

Dans ces exemples il y a encore un fait à constater : les cellules à granulations mono-oxyphiles dans les trois cas se comportaient presque identiquement comme les cellules à granulations azurophiles; deux heures et demie à trois heures après l'injection, toutes ces cellules avaient disparu ou diminué, ou n'étaient pas augmentées. D'autre part, nous voyons en ce qui concerne chaque forme de cellules mononucléaires, que dans les deux premiers exemples où la réaction cellulaire s'était produite trois heures après l'injection, ou avait disparu l'action du narcotique sur les cellules polynucléaires, qu'en réalité les organes hématopoiétiques étaient intervenus, puisque dans le sang il y avait des cellules jeunes, cellules leucoblastiques à granulations azurophiles dans le premier cas, et dans le troisième cas sans cette granulation.

Nous voyons d'autre part que dans les trois exemples, aussi bien les cellules microlymphocytaires et monocytaires, celles qui portaient la granulation azurophile avaient diminué pro-

portionnellement et sans préférence pour les cellules lymphocytaires ou monocytaires.

Si nous admettons avec Cantacuzène (comme il l'a établi dans ses expériences) que le chimiotactisme négatif apparaissait d'abord en arrêtant la diapédèse, le tagmotactisme ou toute autre sensibilité demeurant intacte et ne disparaissant que plus tard, nous devons convenir, d'après nos expériences, qu'en réalité $3/4$ d'heure après l'injection, le chimiotactisme négatif existait, mais pour les cellules à granulations azurophiles il n'y avait déjà plus de mobilité au bout de 2 heures $3/4$, le contraire pour les autres cellules. Aussi avons-nous le droit de conclure que les cellules à granulations azurophiles ont été les plus sensibles d'une façon, mais aussi les moins actives pour réapparaître dans la circulation, ainsi que dans la cavité péritonéale.

En continuant nos recherches pour voir si en réalité ces cellules avaient passé dans un autre organe, nous avons trouvé ce qui suit : dans le tissu splénique et dans le tissu de la moelle osseuse, les cellules à granulations azurophiles étaient plus abondantes qu'à l'état normal, dans l'épiploon également, mais dans les cellules de l'endothélium vasculaire et dans le tissu ganglionnaire, leur absence était complète. Cela nous montre que les cellules à granulations azurophiles étaient réfugiées dans les organes précités et qu'au dernier moment elles ne furent plus suffisamment mobiles pour passer dans la circulation périphérique. En tous cas, un autre phénomène a dû se passer dans ces cellules, phénomène que nous tâcherons d'étudier dans la suite.

Prenons maintenant un autre agent capable d'exercer un chimiotactisme négatif sur la cellule sanguine, par exemple, la quinine. Les travaux de Metchnikoff, de Binz, de Gabretschewsky, comme nous l'avons déjà dit, ont démontré que la quinine à certaines doses repoussait généralement les globules blancs, ce fait étant plus ou moins net suivant le

degré de concentration de la substance (Grunspan et Wilson). Les expériences de Vincent ont confirmé ces faits, ainsi que celles de Binz, Schawenbroich qui, avec 3 grammes de quinine absorbés par un sujet de 60 kilos, abaissait d'un quart la proportion des cellules sanguines, abaissement qui dura plusieurs heures. Dans le même ordre d'idées, chez la grenouille, une dose égale à 1 par 5.000 de son poids, produisait la paralysie des globules blancs qui arrêtaient la diapédèse, fait confirmé par Zahn et Kohler, Jerusalemski, Maurel et contesté par Hayem. Vincent constate aussi avec une injection de 60 centigrammes, au bout de 20 à 30 minutes un abaissement de 3 à 5.000 globules blancs, une heure après, 3 à 4.000, 7 heures après 1.000, et 24 heures après, le chiffre revênit à la normale ou un peu plus élevé.

Maurel constata qu'une concentration de 1 p. 100 de bromhydrate de quinine immobilisait les globules blancs du sang, la dose de 27 centigrammes p. 100 les tuait; Binz, Dusselhorst, en arrosant le mésentère de la grenouille avec une solution de quinine, immobilisaient seulement les globules blancs et ils virent la diapédèse de ces globules blancs s'arrêter; tous ces phénomènes étaient expliqués par Metchnikoff comme étant la conséquence d'un chimiotactisme négatif.

En présence de ces faits, nous avons procédé comme avec la morphine, et partant des données précédentes, nous avons fait absorber à différents sujets une dose de 30 à 35 centigrammes de chlorhydrate de quinine; nous avons aussi injecté à des cobayes, par la voie intra-péritonéale, une dose variant de 8 centigrammes par kilo jusqu'à 14 ou 15 centigrammes. Le prélèvement de sang a été effectué à différentes périodes, c'est-à-dire lorsque l'élimination de la substance commençait, lorsqu'elle atteignait son maximum et lorsqu'elle avait été éliminée complètement.

Dans le tableau XVIII nous donnons les résultats obtenus sur quelques sujets; ils peuvent servir comme exemples.

Les conclusions données pour le premier tableau peuvent se donner aussi, à peu près, pour le second, mais il y a quelques détails qu'il nous faut retenir. Nous voyons chez le premier, le deuxième et le quatrième sujet, le nombre total des globules blancs rester presque invariable, le nombre des cellules à granulations neutrophiles ainsi que les cellules mono-oxyphiles, aussi bien $3/4$ d'heure après l'ingestion que 5 heures après, tandis que les cellules à granulations azurophiles restaient dans une proportion (par rapport à 100 globules blancs et par millimètre cube) presque invariables $3/4$ d'heure après; 5 heures après, la diminution était assez sensible; les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, au contraire, se montraient indifférentes à l'action de la quinine elles restaient dans le sang circulant, puisque leur nombre ne diminuait pas par millimètre cube. Dans le troisième exemple nous constatâmes que s'il y avait chimiotactisme pour les cellules à granulations mono-oxyphiles et neutrophiles, les cellules à granulations azurophiles restaient dans une quantité par millimètre cube presque pareille, mais il faut observer que sur 100 cellules mononucléaires il y en avait 8 de moins avec cette granulation et que seules les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles restaient dans un même nombre. Naturellement, cette invariabilité de ces cellules a été due à la diminution des cellules neutrophiles et mono-oxyphiles et en tous cas on voit qu'ont disparu quelques cellules à granulations azurophiles.

Si nous passons maintenant au 5^e exemple, nous trouverons un fait tout à fait différent 5 heures après l'ingestion de la quinine : les cellules à granulations neutrophiles, soit relativement ou totalement, au lieu de diminuer, avaient augmenté de 19 p. 100 à peu près, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu pour ces cellules un chimiotactisme négatif, tandis que pour les cellules à granulations azurophiles ce chimiotactisme a été net; on peut constater la diminution de ces

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES	
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0
M. 32 ans avant l'expérience	1-7	4-19	0-10	19-19	1-2	10-2
3/4 heure après ingestion de quinine	0-5	3-18	0-4	16-25	1-5	13-5
5 — — —	3-9	3-22	0-3	8-30	1-2	11-2
5 jours — — —	1-9	4-17	0-4	18-22	2-5	13-0
M. 64 ans avant l'expérience	0-5	4-11	0-11	34-9	1-3	15-3
3/4 heure après	0-4	3-11	0-3	27-20	2-3	15-6
5 — — —	0-11	5-15	0-2	21-23	1-1	15-1
M. 39 ans avant l'expérience	2-22	2-5	0-8	22-15	0-2	9-5
3/4 heure après	0-11	6-22	0-5	22-22	1-2	6-1
5 — — —	0-10	4-21	0-5	20-22	2-3	5-2
5 jours — — —	0-14	6-21	0-2	21-18	5-1	5-1
Mlle 23 ans avant l'expérience	0-12	2-14	0-10	20-19	1-2	3-4
3/4 heure après	0-11	3-17	0-2	14-19	1-2	15-3
5 — — —	0-13	1-20	0-1	9-22	2-0	13-5
5 jours — — —	0-10	2-19	0-4	15-21	2-4	15-1
Mlle 26 ans avant l'expérience	0-10	3-17	0-12	12-29	2-1	9-2
3/4 heure après	2-26	2-21	1-2	13-25	1-1	6-0
5 — — —	0-30	2-22	0-2	4-18	1-1	10-0
5 jours — — —	0-15	2-22	1-3	7-23	2-3	14-2
M. 44 ans avant expérience	0-15	4-13	0-1	24-17	4-2	9-3
3/4 heure après 37°5 (temp.)	0-12	2-10	0-2	25-15	5-3	11-3
5 — — — 38°5 (temp.)	0-8	2-10		24-18	4-6	11-10
6 jours — — —	0-11	4-13	1-2	17-18	4-6	11-6
Cobaye 720 gr. avant l'expérience		4-12	0-3	17-29	1-10	3-7
3/4 h. après inj. 0.08 c. quinine	0-1	2-13	0-2	18-26	2-17	1-17
5 — — —	0-3	0-16	0-4	5-33	1-19	1-13
Cobaye 630 gr. avant l'expérience	0-1	6-11		21-16	3-8	10-9
3/4 heure après	0-1	2-11	0-2	22-22	1-13	7-11
5 — — —	0-1	2-13		13-25	1-12	11-13

INDIFFÉRENCIÉS	CELLULES JEUNES	CELLULES A CORPS KURLOFF	ζ	0	ζ	ζ	POLYNUCLÉAIRES α OU β O/O	POLYNUCLÉAIRES α ET γ O/O	POLYNUCLÉAIRES ϵ OU β M/M ³	GLOBULES BLANCS PAR M/M ³
ζ -0	ζ -0	ζ -0	O/O	O/O	100	M/M ³				
1-5	0-1		11.08	22.57	36	775	62.28	4.04	4.359	7.000
1-3			10.61	20.62	34	764	63.75	4.99	4.590	7.200
0-6			9.40	25.96	26	637	61.75	3.15	4.322	7.000
1-4			14.68	21.07	39	954	58.49	6.24	3.801	6.500
1-3			18.37	15.05	55	1.138	64.21	2.34	3.981	6.200
2-4			15.20	15.83	49	912	67.70	0.93	4.062	6.000
1-4			14.75	19.54	43	885	65.29	0.34	3.917	6.000
4-2										
0-2	0-2		11.35	19.76	39	794	65.88	2.03	4.611	7.000
0-6			12.36	22.94	35	803	64.31	0.35	4.180	6.500
0-6			13.47	29.30	31	724	57.44	0.42	3.159	5.500
0-6			12.52	21.32	37	825	64.40	1.68	4.250	6.600
0-3			8.49	15.10	36	683	74.13	1.84	5.930	8.000
2-9			9.88	18.67	35	691	70.25	1.10	4.917	7.000
2-11			6.59	17.06	28	461	73.45	2.84	5.171	7.000
2-5			10.14	18.07	36	740	70.05	1.68	5.113	7.300
0-3			12.77	35.47	26	766	46.82	4.38	2.809	6.000
			11.17	33.65	25	682	48.43	6.72	3.002	6.200
1-9			5.27	24.11	18	368	65.88	4.69	4.611	7.000
1-5			11.16	33.28	27	714	48.76	9.54	3.133	6.400
3-5			9.52	12.15	44	761	77.22	1.08	6.187	8.000
3-8			10.86	12.75	46	923	75.65	0.70	6.439	8.500
2-5			9.13	12.18	43	913	78.46	0.21	7.846	10.000
3-5			11.13	16.76	40	890	71.22	0.83	5.691	8.000
0-8		0-6	13.13	39.47	25	1.641	41.57	5.78	8.176	12.500
0-7		0-4	12.27	41.15	23	1.509	40.10	6.87	4.932	12.300
0-1		1-3	3.71	41.14	8	478	53.36	1.79	6.843	12.900
3-7	0-2	1-2	19.01	24.23	44	3.174	51.94	4.75	8.674	16.700
2-5	0-1	1-0	15.70	29.16	35	1.381	49.09	5.85	4.319	8.800
1-2		1-4	10.16	24.91	29	1.249	64.56	0.00	7.910	12.300

cellules de 8 p. 100 et par millimètre cube, de près de 400.

Dans le 6^e cas, il y a un autre fait intéressant à observer : on voit que toutes les cellules restent indifférentes à l'action de la quinine et que leur nombre dans le sang circulant demeure le même par millimètre cube et dans les mêmes proportions. Ce fait nous prouve que la cellule à granulations azurophiles peut, aussi bien que les cellules avec d'autres granulations, rester indifférente à l'action d'une substance capable dans d'autres circonstances de produire un chimiotactisme négatif.

Ce fait avait déjà été observé par quelques chercheurs, que la quinine pouvait dans certains cas produire un chimiotactisme contraire ou ne rien produire, et nous l'avons nettement constaté. Peut-être cela tient-il à une plus ou moins grande sensibilité du sujet à l'action de cette substance, ou peut-être y avait-il une autre cause que nous pourrions expliquer ultérieurement : le sujet en question commençait à avoir une réaction fébrile.

D'après les expériences sur le cobaye on peut constater exactement les mêmes faits, c'est-à-dire, tandis que les cellules à granulations azurophiles ont montré 5 heures après l'injection de quinine une sensibilité accusée pour s'éloigner de cette substance, les cellules à granulations amphi-oxyphiles sont restées presque indifférentes parfois; d'autres fois elles ont suivi les cellules à granulations azurophiles.

Nous allons voir si, en nous servant d'autres agents capables de produire une chimiotaxie des cellules polynucléaires neutrophiles et mono-oxyphiles principalement, les cellules à granulations azurophiles manifestent une sensibilité tactique à l'égard de ces agents.

Nous avons déjà parlé de l'influence du chloroforme sur les globules blancs ; les travaux de Massart et de Bordet ont confirmé que la chimiotaxie est suspendue par l'absorption du chloroforme ; Maurel, Benasi aussi, ont confirmé cette

observation. R. Lowy et Paris ont constaté chez des sujets en cours d'anesthésie chirurgicale, une hypoleucocytose neutrophile avec une légère augmentation des mononucléaires, disparition des cellules mono-oxyphiles, et 24 heures après, augmentation des cellules polynucléaires neutrophiles. En observant les organes hématopoïétiques pendant l'anesthésie chez le cobaye et le lapin, les auteurs constataient un afflux de polynucléaires dans la rate, laquelle subissait une transformation myéloïde incomplète, puisque l'augmentation des globules rouges n'existait pas.

Nous avons examiné des sujets, tantôt avant l'intervention chirurgicale, tantôt après l'opération, mais toujours pendant l'anesthésie ; d'autre part, nous avons soumis la grenouille à l'anesthésie chloroformique. En faisant chez cet animal des examens du sang périphérique ainsi que de divers organes, nous avons obtenu au point de vue de la sensibilité de la cellule à granulations azurophiles, des résultats que nous donnons aussi dans le tableau suivant :

Les conclusions que nous pouvons tirer des exemples donnés dans ce tableau ne sont en rien contraires à ce que nous avons obtenu avec d'autres substances, telles que la quinine et la morphine, substances capables de diminuer l'activité des cellules sanguines ou en produisant un chimiotactisme négatif. Il y a dans ces exemples un fait constant : c'est la disparition de la circulation périphérique des cellules à granulations mono-oxyphiles sous l'action du chloroforme et ce fait est plus constant qu'avec d'autres substances qui possèdent une action pareille sur les autres cellules sanguines. Les cellules à granulations neutrophiles paraissent être un peu influencées dans le cas que nous avons observé, et s'il y a eu une diminution, elle n'a pas été très accusée, d'autres fois nous avons même constaté l'augmentation de ces cellules en quantité de plus de 10 p. 100. Les cellules à granulations azurophiles généralement ont suivi le pro-

TABLEAU XIX

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLEAIRES	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCIÉS	CELLULES JEUNES		0/0	0/0	5 PAR 100	5 PAR M/m ²	POLYNUCLÉAIRES : 0/0	POLYNUCLÉAIRES α ET γ 0/0	POLYNUCLÉAIRES : M/m ³	GLOBULES BLANCS PAR M/m ³
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME		0/0	5								
Mme 54 ans avant l'anesthésie 3/4 heure après.	4-3 0-4	2-11 1-10	0-1 0-1	10-19 13-19	5-2 3-5	30-3 23-12	2-7 3-6	2-2 2-1	9.43 7.23	8.48 8.88	0/0	52 45	958 780	82.15 83.87	0.17 0.00	8.265 9.057	10.500 10.800
Mlle 26 ans avant l'anesthésie pendant l'anesthésie.	0-10 1-15	6-23 3-23	0-3 0-2	20-22 17-22	2-0 1-4	8-3 7-2	0-3 2-0	0-1	43.22 40.43	26.61 22.67	0/0	36 34	925 688	59.97 50.07	3.10 1.84	4.057 3.404	7.000 6.800
M. 35 ans avant l'anesthésie pendant l'anesthésie	0-6 0-8	4-14 3-6	0-1 0-2	13-7 17-13	6-1 3-0	28-4 24-6	4-10 5-6		40.68 8.98	8.40 7.06		56 56	1089 943	80.30 83.44	0.57 0.48	8.190 8.761	10.200 10.500
M. 56 ans avant l'anesthésie pendant l'anesthésie	1-7 0-6	12-14 5-15	0-3 2-2	30-11 18-19	4-3 1-4	8-0 14-2	2-5 2-8		48.58 41.78	14.48 15.05		57 44	4300 942	62.91 71.23	3.97 1.87	4.103 5.700	7.000 8.000
M. 48 ans 2 jours avant l'anesthésie pendant l'anesthésie	2-16 0-9	3-16 3-16	0-2 0-2	8-17 23-23	2-5 1-3	14-1 1-8	5-9 2-6		40.37 45.85	20.19 32.19		34 33	850 887	66.05 50.07	3.35 1.84	5.416 2.803	8.200 5.600
Grenouille avant l'anesthésie pendant l'anesthésie		0-15 0-10		3-31 1-40		4-36 0-38			7 4	82 88		3 44	385 44		11 11	605 484	5.500 4.400
Mlle 22 ans avant l'anesthésie pendant l'anesthésie.	1-12 2-11	8-12 11-18	2-1 2-2	27-17 20-15	2-5	6-0 7-4	0-6 1-7	0-1	46.32 46.97	19.20 12.53		46 43	4409 4018	61.21 59.28	3.19 1.18	4.162 3.566	6.800 6.000

cessus des cellules à granulations mono-oxyphiles, c'est-à-dire qu'elles sont restées rarement dans les mêmes proportions dans la circulation, d'autres fois elles ont disparu en quantité plus ou moins grande. Dans le premier exemple, nous voyons que les cellules neutrophiles sont restées dans le même nombre ou plutôt dans un nombre plus grand, ainsi que les cellules mononucléaires sans granulations azurophiles; celles qui présentent cette granulation diminuant de 7 p. 100 par rapport à 100 mononucléaires et de presque 200 par millimètre cube. Dans d'autres exemples on peut constater que bien que le nombre de cellules à granulations azurophiles ait diminué par millimètre cube, ses proportions par rapport à 100 mononucléaires sont restées invariables, ce qui veut dire qu'elles avaient disparu même avec d'autres cellules mononucléaires. Enfin, en général, on voit que la cellule à granulations azurophiles tantôt conservait un chimiotactisme négatif pour disparaître de la circulation et peut-être s'arrêter dans quelques organes, tantôt restaient sans activité vis-à-vis du chloroforme. D'après ce que nous avons constaté chez la grenouille, les cellules à granulations azurophiles sont restées immobiles dans quelques organes, incapables de revenir à la circulation, puisque l'examen fait du tissu splénique nous y a montré un nombre de ces cellules plus considérable qu'à l'état normal. Nous constatâmes aussi, dans ce tissu, un nombre considérable de cellules monocytaires à grand cytoplasme large, de vrais macrophages qui contenaient la granulation; dans le tissu hépatique nous constatâmes une abondance de cellules mononucléaires, mais qui ne possédaient pas la granulation; dans le tissu des reins on voyait également en plus grand nombre qu'à l'état normal des cellules épithéliales contenant cette granulation.

Il nous semble qu'avec ces expériences nous pouvons admettre que les cellules à granulations azurophiles n'ont pas perdu leur sensibilité chimiotactique négative, que par-

fois aussi, elles se montrent plus sensibles, vis-à-vis des agents utilisés par nous, que d'autres cellules telles que les polynucléaires neutrophiles ou ampho-oxyphiles, et qu'il paraît y avoir une sensibilité parfois de même degré que les cellules à granulations mono-oxyphiles; cette sensibilité se montre, d'après les observations que nous venons de décrire, nettement comme sensibilité chimiotactique; nous ne pouvons pas pour l'instant, ajouter qu'il y a eu arrêt de mobilité sur place ou amiboïde, et dans le cas que nous avons vu que les cellules à granulations neutrophiles montraient une sensibilité contraire vis-à-vis de la quinine, les cellules à granulations azurophiles furent toujours influencées par cette substance, de façon à les faire disparaître du sang en quantité assez sensible.

Chimiotactisme positif. — Nous n'allons pas répéter ici ce que nous avons déjà dit maintes fois et ce qu'ont discuté de nombreux savants sur la chimiotaxie positive : nous avons fait remarquer que fréquemment on attribue à certaines substances le pouvoir de produire le chimiotactisme positif, sans tenir compte de processus autres qui, dans de telles conditions, pourraient intervenir pour attirer les cellules sanguines dans un autre tissu de l'organisme. Nous ne nous rangeons pas à l'avis de ceux qui croient qu'il y a toujours un même processus, nous croyons au contraire, que dans la plupart des cas, l'augmentation du nombre des cellules dans la circulation est due à l'action de ces agents, que plus rarement d'autres causes indirectes peuvent influencer sur cette augmentation.

Voyons d'abord quelques substances qui semblent indiscutablement produire une attraction des globules blancs du sang et laissons pour plus tard d'autres substances qui agissent d'une façon différente. Parmi les premières il faut comprendre principalement certains produits microbiens ou certains microbes même, les produits de désassimilation et même

les déchets de la nutrition normale (Massart et Bordet) ; d'autres substances cellulaires ou corps élémentaires actifs, globules rouges, globules blancs, spermatozoïdes, etc.

On connaît les recherches de Buschner, Massart et Bordet, Gabritschewsky, Delezenne, Charrin, Bouchard, Besredka, Nicolas, Courmont et principalement de Metchnikoff, recherches très instructives sur la question du chimiotactisme leucocytaire. Ce dernier savant a établi d'autre part que, parmi toutes ces différentes substances capables d'influencer la sensibilité chimiotactique des cellules du sang, il y en a quelques-unes qui agissent principalement sur les cellules neutrophiles, d'autres sur les cellules mononucléaires et qu'ainsi entre plusieurs substances diverses, les cellules blanches tenaient préférence pour telle ou telle d'entre elles.

Avant d'aborder ces dernières questions, nous étudierons la sensibilité de la cellule à granulations azurophiles vis-à-vis de certains produits microbiens.

La chimiotaxie dans la diphtérie, dans la tuberculose, après injection de produits microbiens, de microbes vivants ou morts, de cellules différentes, etc., par voie intra-péritonéale ou veineuse, a été étudiée par de nombreux auteurs. Dans la diphtérie, le rôle que pouvait jouer le chimiotactisme dans l'immunité et dans la défense de l'organisme, a été envisagé et les observations faites à ce sujet sont nombreuses et ont donné lieu à diverses interprétations. Besredka constatait dans ses expériences que des injections de culture de bacilles diphtériques, chez le cobaye et chez le lapin, produisaient toujours une réaction leucocytaire, réaction qui fut interprétée différemment par plusieurs observateurs. Gabritschewsky voyait après les injections des bacilles diphtériques, une hyperleucocytose et lorsque l'injection entraînait la mort de l'animal, cette hyperleucocytose augmentait jusqu'à la mort; lorsque l'animal était immunisé, l'hyperleucocytose atteignait son maximum 8 heures après

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES.	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES	
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0
Cobaye 810 gr. avant expérience.	1-1	7-5		25-8	16-16	10-7
3/4 h. après 0.02 cent. toxine.		9-6		16-4	20-8	16-12
3 — —	2-1	14-4	1-0	28-3	24-10	8-4
17 — 30 minutes.		7-7		10-8	19-8	18-14
24 — après.	0-2	8-2		7-3	11-10	22-14
40 — —	0-1	1-12	0-1	16-18	5-7	6-12
51 — — 2 heures avant la mort.	1-1	9-12		9-8	6-12	3-16
Cobaye 560 gr. avant expérience.	0-3	5-21		8-26	3-11	4-11
1/2 h. après 0.20 cent. toxine.	1-7	6-12	0-2	10-17	1-12	5-7
2 — 3/4 après.		1-7		9-29	3-18	8-1
10 — après.	0-1	1-8		8-28	2-21	6-1
12 — et avant la mort.		1-4		9-24	4-20	4-1
Cobaye 750 gr. avant expérience.		4-16		21-24	5-16	1-5
3/4 h. après 3 cent. antitoxine et	2-5	5-12		20-20	7-13	1-4
2 h. 30 après.	0-1	3-14		18-10	5-11	5-9
18 h. après.		0-3	0-1	10-15	6-13	12-7
48 h. —		3-17	0-1	16-15	8-8	5-1
10 jours.	0-2	1-2		22-16	27-28	0-1
Cobaye 780 gr. avant l'expérience.	3-2	17-12	0-3	21-25	3-4	3-0
3 h. après inoculation de microbe		14-4		42-19	3-4	6-3
divers.		17-8	1-1	25-15	8-6	5-5
48 h. après.	2-4	16-14	0-2	25-17	9-3	3-1
22 jours après.	2-5					
Cobaye 480 gr. avant l'expérience.	1-30	2-19	0-10	8-12	3-7	0-3
3 jours après inoculation : bac. Koch	1-14	3-9	0-5	15-15	1-7	3-5
30 — —		19-11	0-3	21-16	0-4	12-8
33 — — et 8 heures avant mourir						
Lapin avant l'expérience.						
6 h. après 5 cent. glob. rouges de						
mouton.						
24 h. après.						

INDIFFÉRENCIÉS. ζ-0	CELLULES A CORPS DE KURLOFF ζ-0	CELLULES JEUNES ζ-0	0/0 ζ	0/0 0	AZUROPHILES PAR 100	AZUROPHILES PAR M/M ³	POLYNUCLÉAIRES β 0/0	POLYNUCLÉAIRES α ET γ 0/0	POLYNUCLÉAIRES β PAR M/M ³	GLOBULES BLANCS PAR M/M ³
0-3	0-1		47.20	32.80	59	5.192	12.00	8.58	1.320	11.000
2-0	2-5		49.22	26.52	65	5.512	22.72	1.51	2.544	11.200
0-1			50.74	25.52	67	12.480	22.72	1.51	3.180	21.400
0-2	0-3	3-1	19.05	14.37	57	4.381	62.54	4.01	14.384	23.000
1-2	1-5	5-7	15.60	12.59	55	4.464	69.17	1.97	20.093	28.800
0-3	5-4	2-7	7.73	14.40	35	2.821	76.47	1.23	27.911	36.500
3-4	2-9	0-5	6.98	14.20	33	1.130	78.00	0.75	12.636	16.200
0-6	0-1	1-0	9.93	37.43	21	804	49.76	2.83	4.030	8.100
4-6	4-3		17.42	33.83	34	1.045	47.17	0.59	2.830	6.000
1-3	4-5	0-2	10.84	30.95	26	1.539	56.48	1.66	8.020	14.200
0-2	1-5	2-3	7.82	31.35	20	1.044	59.60	1.17	8.344	14.000
0-5	1-8	0-8	7.62	31.02	19	838	61.20	0.10	6.732	11.000
	1-5	0-2	21.21	45.03	32	2.121	31.78	1.98	3.178	10.000
0-7	0-4		23.94	44.50	35	2.178	30.82	0.68	2.804	9.100
3-4	3-11	1-2	17.79	29.12	38	1.761	49.29	3.75	4.879	9.900
1-2	6-23	1-0	19.86	35.35	36	2.224	39.77	4.96	4.474	11.200
1-2	5-9		21.69	35.43	38	2.234	40.00	2.85	4.120	10.300
	1-0		39.12	37.36	51	4.224	20.15	2.32	2.176	10.800
2-3	1-1		31.36	26.74	54	3.825	40.69	1.16	4.964	12.200
0-3	1-0	1-0	36.58	22.94	67	5.487	44.8	0.54	6.720	13.000
	0-2		30.50	22.09	58	4.880	31.57	5.78	4.051	16.000
0-1	1-1		30.34	22.45	56	3.976	38.59	8.31	5.016	13.000
0-1	1-4		7.86	35.97	18	864	54.82	1.30	6.030	11.000
5-10	1-6		14.38	34.97	29	1.121	42.36	8.21	3.304	7.800
0-7	3-0	1-0	15.71	13.34	56	3.142	70.5	1.40	14.100	20.000
			4.62	14.49	15	693	70.85	0.00	10.627	15.000
			3.09	17.91	6	216	43.20	4.72	3.024	7.000
			1.26	10.26	11	191	85.05	3.43	12.927	15.200
			5.22	37.62	13	441	52.13	4.13	4.170	8.000

l'injection du microbe, pour disparaître complètement au bout de 24 heures. Leubars constatait que l'action leucocytaire était plus accusée suivant que la virulence de la culture des bacilles diphtériques était plus forte. Massart (1892) constatait la même chose, et, d'après Gabritschewsky, la réaction leucocytaire générale était plus accusée chez les lapins non immunisés que chez les immunisés et que la marche de cette leucocytose était diverse suivant le sujet d'expérience, immunisé ou non immunisé. Nicolas, Courmont, en faisant aussi cette étude de la leucocytose dans l'intoxication et dans l'immunisation par la toxine diphtérique, constataient que dans l'intoxication massive, il y avait une augmentation considérable des globules blancs; dans l'intoxication lente une légère hyperleucocytose après l'hypoleucocytose, et dans tous les cas avant la mort le nombre de leucocytes augmentait considérablement. Paris et Salmon confirmaient la polynucléose dans la diphtérie; Gilbert croyait que la réaction leucocytaire pouvait faire défaut suivant le degré de toxicité de la toxine diphtérique; Besredka dans de nombreuses expériences, comme nous l'avons déjà dit, en cherchant à démontrer le rôle des leucocytes dans la défense de l'organisme, constatait déjà la leucocytose ou l'hyperleucocytose suivant le degré d'intoxication et voyait l'importance qu'avaient les cellules polynucléaires dans ce cas; d'autre part, Besredka, Paris et Salomon, affirmaient l'hyperleucocytose après l'injection du sérum antidiphtérique, tandis que Nicolas, Courmont et Bize, ne voyaient pas cette leucocytose thérapeutique.

La question de la relation de la leucocytose et l'immunité ne se pose pas pour nous en ce moment, nous étudions seulement la sensibilité des cellules sanguines vis-à-vis de certaines substances capables d'activer cette sensibilité et nous constatons, dans toutes nos recherches, qu'en réalité dans l'intoxication par la toxine diphtérique, il y a une augmenta-

tion leucocytaire. De même avec des bacilles tuberculeuses, comme l'ont démontré les expériences de plusieurs auteurs, l'augmentation des leucocytes est constante, passant par différentes phases, mais en général pouvant permettre de constater que le chimiotactisme positif existait dans ce cas.

Metchnikoff et ses élèves, ainsi que d'autres auteurs, ont constaté aussi l'action de certains éléments, tels que les globules rouges, sur les éléments leucocytaires du sang et enfin nous allons présenter plusieurs exemples en donnant les résultats que nous avons obtenus dans nos recherches expérimentales, en utilisant ces substances capables d'attirer les cellules blanches du sang; plus tard nous interpréterons ces résultats lorsque nous traiterons l'immunité. Nous allons voir si les cellules à granulations azurophiles passent par les mêmes phases que les autres cellules sanguines pendant l'intoxication microbienne.

Nous avons utilisé d'abord la toxine diphtérique chez le cobaye, à dose toxique et à dose hypertoxique, le sérum antidiphtérique, et des produits cellulaires ainsi que des bacilles tuberculeux et d'autres produits microbiens divers; nous nous sommes servis aussi des globules rouges de mouton.

On trouvera le résultats dans le tableau N° XX.

Nous pouvons constater dans les deux premiers exemples, que les cellules à granulations azurophiles ont varié en nombre, sensiblement, après l'action de la toxine diphtérique fait qui démontre que la sensibilité de ces cellules est certaine et nous voyons qu'elle a passé par deux phases différentes: la première pendant laquelle elles ont augmenté de nombre dans le sang $3/4$ d'heure après l'injection, et la seconde dans laquelle elles ont diminué graduellement dans les périodes suivantes. Non seulement elles ont passé régulièrement par ces deux phases, d'après leur nombre par millimètre cube, mais aussi dans leurs proportions par rapport aux autres cellules sanguines (par rapport aux cellules polynucléaires et

par rapport aux cellules mononucléaires). Même pendant que le total des cellules sanguines augmentait progressivement jusqu'à la mort de l'animal, augmentation portant sur les cellules à granulations amphi-oxyphiles, seules les cellules à granulations mono-oxyphiles suivaient une marche semblable, à peu près à celle des cellules à granulations azurophiles.

Il paraît évident, d'après ces exemples, que les cellules à granulations azurophiles possèdent nettement une sensibilité chimiotactique positive ou négative vis-à-vis de la même substance et que cette sensibilité n'est pas différente de celle des cellules amphi-oxyphiles et presque égale à celle des cellules mono-oxyphiles.

Nous voyons dans le troisième exemple, qu'avec une injection de sérum antitoxique, la sensibilité de la cellule à granulations azurophiles n'a paru être influencée que très tardivement (10 jours après) au moment où cette réaction chimiotactique des cellules amphi-oxyphiles avait complètement disparu.

Nous avons examiné les cobayes morts après l'injection de toxine diphtérique et nous avons trouvé ce qui suit : autour du point d'injection le nombre de cellules mononucléaires était abondant, il y avait des macrophages et de nombreuses cellules polynucléaires, d'abondantes cellules dégénérées en picnose et en caryorèse ; parmi ces cellules mononucléaires nous avons pu constater un nombre assez élevé qui présentait les granulations azurophiles.

Les études de Roux et Guersaint (1888) sur les lésions produites par la toxine diphtérique sur les animaux sensibles, ont montré que la lésion dominante chez le lapin siégeait au niveau du foie et consistait en dégénérescence et prolifération de ces cellules ; dans le rein la lésion est aussi constante et du même ordre, dans la rate aussi bien que dans d'autres organes les lésions étaient assez profondes.

Divers auteurs, cités par Pettit dans ses études sur l'action

de la toxine diphtérique sur la rate, constataient la lésion surtout sur les noyaux des cellules mononucléaires et polynucléaires, ces lésions consistaient dans des phénomènes de caryorèse et de pycnose et dans les noyaux des cellules polynucléaires il y avait un processus dégénératif qui consistait dans l'inversion de l'affinité chromatique : la basophilie disparaissait pour faire place à une acidophilie assez nette. Nous avons observé toutes ces lésions chez les cobayes après l'intoxication par la toxine diphtérique, mais en ce qui concerne spécialement la cellule à granulations azurophiles, nous avons constaté qu'aussi bien dans la rate que dans le foie, dans le rein et comme nous l'avons déjà dit, autour de la piqure, dans la peau, le nombre de cellules à granulations azurophiles était abondant, mais pas extraordinaire ; elle était plus abondante dans la rate, moins dans le tissu hépatique et moins encore dans le rein. Dans quelques-unes de ces cellules nous constatons le phénomène de dégénérescence et aussi le changement de chromophilie, mais ne portant pas sur les granulations azurophiles et d'autre part, beaucoup de cellules à granulations azurophiles ne présentaient pas non plus aucun phénomène de caryorèse ou de pycnose. Beaucoup de macrophages contenaient aussi la granulation azurophile en plus des débris cellulaires et des microbes phagocytés.

Dans nos expériences faites avec des bacilles tuberculeux, les résultats ont été à peu près identiques à ceux que nous avons obtenus avec la toxine diphtérique.

Si nous regardons maintenant les résultats donnés dans notre tableau après l'injection de microbes divers et globules rouges, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles montrent la même sensibilité tactique que pour les toxines microbiens et on peut se rendre compte de ce fait plus nettement en examinant le liquide péritonéal du cobaye injecté de cette façon. Dans ce liquide qui contenait un nombre à peu près normal avant l'injection, 20 jours après

nous trouvâmes 35,92 p. 100 de cellules à granulations azurophiles, 31,20 p. 100 de cellules à granulations mono-oxyphiles et sur 100 cellules mononucléaires il y en avait 53 avec la granulation.

Nous avons observé des faits identiques chez le lapin, en injectant par la voie intra-péritonéale : 5 centimètres cubes de globules rouges de mouton lavés; l'augmentation des cellules à granulations azurophiles a été constante dans le sang circulant; dans le liquide péritonéal il y avait aussi, 3 heures après l'injection, une augmentation plus accusée que dans le sang périphérique.

Nous avons fait d'autres expériences plus démonstratives sur le chimio-tactisme positif des cellules à granulations azurophiles, en prouvant plus nettement ce mouvement de translation et son rapprochement des substances capables de développer cette sensibilité leucocytaire.

Les examens de liquides séreux dans certains états d'intoxication microbienne de l'organisme, de certains foyers leucocytaires de la peau provoquée artificiellement, ou de certaines muqueuses par invasion microbienne, nous ont permis de constater les mêmes faits. C'est ainsi que le liquide pleural dans des cas de pleurésie tuberculeuse, le liquide articulaire dans des cas de rhumatisme aigu (liquides qui normalement ne montraient pas des cellules à granulations azurophiles) montraient, dans ce cas, des proportions variables entre 15 et 20 p. 100 mononucléaires. Dans le liquide d'un foyer purulent de la peau, après injection de culture des staphylocoques doré, chez le cobaye, nous avons vu aussi dans quelques cellules mononucléaires la granulation azurophile et des préparations de liquide purulent provenant d'une infection urétrale gonococcique, dans les très rares cellules mononucléaires qui s'y trouvaient, il y en avait quelques-unes qui présentaient la granulation azurophile.

Nous avons pu constater dans le chimiotactisme positif

de la cellule, à granulations azurophiles des faits que nous avons déjà signalés en traitant du chimiotactisme négatif. Parfois les cellules à granulations azurophiles suivent le même degré de sensibilité que les autres cellules sanguines, d'autres fois la sensibilité contraire, opposée, plus ou moins accusée; elles peuvent apparaître dans un tissu pendant que les autres ont diminué ou disparu presque complètement, elles ne suivent pas inversement l'augmentation ou la diminution des cellules polynucléaires comme on pourrait le supposer et comme suivent forcément, en général, relativement les autres cellules mononucléaires, phénomène qui est en partie dû à une autre cause que nous étudierons plus tard. Dans tous les cas, la sensibilité chimiotactique des cellules qui portent la granulation azurophile est indiscutable et parfois ne diffère pas de la même sensibilité d'autres cellules sanguines.

Sensibilité spécifique et élective des cellules à granulations azurophiles.

Nous allons chercher maintenant si la granulation azurophile présente une sensibilité chimiotactique plus ou moins accusée pour certaines substances ou pour certains organismes; c'est-à-dire une sensibilité spécifique, ou si en présence de différentes substances elle a une sensibilité élective pour une d'entre elles ou indifférente pour d'autres.

Bordet, en injectant dans le péritoine d'un cobaye un mélange de proteus et de streptocoque, constatait qu'après un certain temps, les proteus étaient englobés par les leucocytes tandis que les streptocoques restaient en liberté; ces observations, restées classiques, ont été répétées par d'autres auteurs avec d'autres espèces microbiennes.

On sait que les cellules polynucléaires ont une préférence

TABLEAU XXI

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONOUCLEAIRES	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES		INDIFFÉRENCES	CELLULES JEUNES		ζ PAR 100	ζ PAR M/M ³	POLYNUCLÉAIRES %	POLYNUCLÉAIRES % ET γ	POLYNUCLÉAIRES % M. M ³	GLOBULES BLANCS PAR M/M ³
	1 ^{re} FORME ζ-0	2 ^e FORME ζ-0	1 ^{re} FORME ζ-0	2 ^e FORME ζ-0	1 ^{re} FORME ζ-0	2 ^e FORME ζ-0		0/0	ζ						
M. 27 ans. Bilharziose.	0-9	4-20	0-1	11-24	4-10	16-0	1-3	40.43	20.6	33	719	60.07	9.14	4.204	7.000
— 24 — —	1-23	2-19	1-3	21-16	2-2	3-0	6-1	16.57	29.02	36	994	38.24	15.66	2.294	6.000
— 35 — —	0-3	4-26		20-17	5-6	5-1	3-8	44.63	19.01	38	724	46.31	23.0	2.871	6.200
— 29 — —	0-9	3-20		2-14	6-12	10-5	5-10	42.42	34.56	26	824	42.05	11.20	2.859	6.800
— 25 — — Hématozoaires.	0-14	3-22	0-2	8-20	5-13	3-6	1-3	4.21	16.89	20	404	77.08	1.03	7.468	9.600
— 36 — — Paludisme et Σ ² .	0-17	3-18	0-3	25-7	1-3	11-2	3-7	43.17	17.37	43	4.053	67.48	1.84	5.398	8.000
— 33 — —															
— 3 ans.	2-13	5-15	0-1	26-4	8-10	6-1	0-3	21.43	22.89	48	4.044	54.18	1.32	2.600	4.800
M. 32 ans. Intoxiqué par gaz asphixiants et tuberculoses.	0-10	2-16	0-1	34-17	2-2	4-4	3-4	48.40	21.60	46	4.404	54.00	6.00	3.240	6.000
M. 44 ans. Avant ingestion 0.30 c. quinine.	0-15	4-13	0-1	24-17	4-2	9-3	3-5	9.52	12.15	44	764	77.22	1.08	6.187	8.000
3/4 heures après, temper 37°5.	0-12	2-10	0-2	25-15	5-3	11-3	3-8	40.86	12.75	46	923	75.65	0.70	6.430	8.500
5 — — — 38°5	0-8	2-10		24-18	4-6	11-10	2-3	9.13	12.18	43	943	78.46	0.71	7.846	10.000
4 jours après.	0-11	4-13	1-2	17-18	4-6	11-6	3-5	44.13	16.76	40	890	71.22	1.83	5.697	8.000
M. 45 ans. Tuberculose rénale et ingestion de 0.50 c. K. I.															
M. 51 ans. Abscès uréthral et ingestion de 0.50 c. de K. I.															

voir dans le tableau No XIV.

voir dans le tableau No XIV.

pour des microbes divers et que les cellules mononucléaires d'autre part, présentent une activité plus accusée pour certains parasites, globules rouges, certains pigments et débris cellulaires. Il est aussi connu depuis les expériences de Weinberg et Seguin, que les cellules mono-oxyphiles sont attirées presque spécifiquement par certaines substances, telles que liquide hydatique et d'autres.

Nous allons voir, de notre côté, si les cellules à granulations azurophiles présentent une sensibilité spécifique pour certaines substances isolées, ou si elles ont entre plusieurs substances, une sensibilité élective. Notre étude, en partie expérimentale, a été faite en observant des cas où le sang ou un autre tissu a été envahi par quelques parasites tels que la *Bilharsia Hoematobia*; les hématozoaires de Laveran, isolément et associés d'autre part au tréponème de Schaudinn; des bacilles de Koch dans l'intoxication par les gaz asphyxiants; chez un tuberculeux, après administration d'iode de potassium et de quinine dans une infection à microbes X.

Nous répétons que, bien que toutes ces recherches n'aient pas été faites expérimentalement, elles peuvent nous donner une idée presque exacte de la question que nous traitons maintenant.

D'après ce tableau, on peut constater que dans les cas où le *Schistosomum hoematobium* est présent dans un organe, ainsi que d'autres parasites intestinaux, comme l'ont constaté plusieurs chercheurs, l'augmentation des cellules à granulations mono-oxyphiles est constante et qu'il semble qu'il s'agit nettement de produits ou d'organismes spécifiquement éosinotactiques. Nous avons vu dans nos expériences précédentes, que les cellules à granulations azurophiles présentent souvent le même degré de sensibilité que les cellules à granulations mono-oxyphiles; mais dans ce cas nous voyons clairement que les premières ont montré une complète indifférence

vis-à-vis des ces parasites, puisqu'elles se trouvent dans la même proportion à peu près qu'à l'état normal, même lorsque le nombre des cellules mononucléaires et comme nous avons dit, des cellules monooxyphiles est augmenté. Cela nous prouve la différence de sensibilité des cellules sanguines vis-à-vis de ces parasites, et ce sont des cas où l'on peut constater nettement la différence fonctionnelle de toutes ces cellules. On pourra croire qu'en l'absence d'augmentation de cellules à granulations azurophiles dans le sang périphérique, elles pouvaient être plus près des parasites, c'est-à-dire dans le tissu où ceux-ci se trouvent implantés, mais nous avons examiné des débris de tumeurs papillomateuse où se trouvaient les dits parasites et nous n'avons pas trouvé non plus une augmentation des cellules épithéliales à granulations azurophiles.

Nous voulons ajouter ici, que, pendant notre étude, nous avons pu constater qu'il n'existe pas toujours de relation entre l'azurophilie sanguine et l'azurophilie locale et que si parfois elles augmentent ou diminuent ensemble ou contrairement, cela ne se produit généralement pas : dans des cas de leucémie cutis où la quantité de cellules à granulations mono-oxyphiles du sang étaient en relation avec la quantité des mêmes cellules de la lésion de la peau les cellules à granulations azurophiles, si elles augmentaient par millimètre cube de sang, dans la lésion de la peau, l'augmentation n'était pas en relation avec la proportion du sang. Nous avons observé le même fait dans des cas de lymphoadénopathie et d'helminthiase, et plus fréquemment chez le cobaye en comparant le nombre de cellules à granulations azurophiles contenues dans le liquide péritonéal et dans le sang lorsque l'une ou l'autre varie.

Ce que nous avons constaté avec la Bilharziose, nous l'avons constaté également avec des parasites intestinaux, tels que le *Tenia solium* et l'*Ascaris lombricoide*, où les cellules à granulations azurophiles sont restées dans leurs pro-

portions normales. En somme, si nous avons trouvé que les cellules à granulations azurophiles sont complètement indifférentes pour ces parasites nous n'avons pas trouvé une substance organique ou minérale qui puisse être spécifique pour la cellule à granulations azurophiles, c'est-à-dire qui jouisse d'un pouvoir spécialement azurotactique.

Si nous prenons maintenant les cas où l'hématozoaire de Laveran à parasité des globules rouges du sang, nous trouvons deux phases différentes d'azuro-tactisme, c'est-à-dire au moment où des parasites envahissent les globules rouges, les cellules à granulations azurophiles se trouvent notablement diminuées, aussi bien dans leurs proportions que dans leur quantité globale par millimètre cube et on pourrait dire qu'il y a plutôt un chimiotactisme négatif de ces cellules pour les hématozoaires de Laveran. Dans le paludisme chronique, lorsque les parasites paraissent être libres dans le sang ou dans quelques autres tissus ou que des produits pigmentaires résultant des altérations cellulaires (produits de désassimilation etc.) sont aussi libres dans le sang, les cellules à granulations azurophiles sont sensibles à cette présence; d'après ce que nous pouvons voir dans les exemples de notre tableau il y a une augmentation de ces cellules par millimètre cube et relativement aussi, et nous voyons dans ce cas que le nombre de cellules mononucléaires est à peu près le même que dans le cas de Bilharziose. Nous pouvons aussi constater que dans ces deux cas de malaria, en premier, agissent les cellules polynucléaires, en second les cellules mononucléaires.

Avant de rentrer dans l'interprétation des autres cas de notre tableau, dont nous présentons les exemples afin de chercher si la cellule à granulations azurophiles a une sensibilité élective pour différents agents, nous devons expliquer ce qui se passe dans l'intoxication par quelques gaz dits « asphyxiants » et ce qui ne préjuge en rien de la nature variable et parfois

incertaine du gaz dont il s'agit. Dans plusieurs des cas que nous avons observés dans la clinique de professeur Achard, à l'hôpital Necker, nous avons constaté que toujours il y avait une diminution des cellules blanches sanguines qui pouvait atteindre jusqu'à 2.000 et plus au-dessous de la normale, diminution qui durait plusieurs jours (plus de 15). Ce fait a été constaté aussi par le professeur Gallo sur 82 cas d'intoxication par gaz asphyxiants. Nous allons donc voir, que dans ce cas, les cellules à granulations azurophiles étaient en

TABLEAU XXII

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYMPHOCYTES	MÉSOLYMPHOCYTES	MONOCYTES	INDIFFÉRENCIÉS								
	ζ 0	ζ 0	ζ 0	ζ 0	0/0	0/0	100	M/M.	0/0	0/0	M/M.	M/M.
					ζ	0	ζ	ζ	ε	α ET γ	ε	G. BL.
M. 44 ans, 15 jours après intoxication gaz asphyxiants	0-31	9-41	12-9	1-7	7,44	26,42	22	528	64.4	1.68	4.572	7.100
M. 37 ans, 5 jours après intoxication gaz asphyxiants	5-43	11-23	5-6	2-5	6,71	22,58	23	510	65.17	5.49	4.952	7.600
M. 34 ans, 6 jours après intoxication gaz asphyxiants	2-40	16-26	9-5	2-8	12,52	30,73	29	688	55.41	1.29	3.047	5.500
M. 30 ans, 3 jours après intoxication gaz asphyxiants	1-31	12-27	7-13	2-7	8,73	31,06	22	550	41.01	21.97	2.583	6.300

nombre très inférieur à la normale, tant par millimètre cube que par rapport à 100 cellules mononucléaires, même lorsque les cellules polynucléaires neutrophiles restent en nombre normal ou quelquefois diminuées sensiblement. Nous pouvons penser que la cellule mononucléaire dans ce cas possédait une sensibilité chimio-tactique négative vis-à-vis de ces

gaz X, puisqu'elles disparaissaient en partie du sang, mais peut-être il se passe dans ces cellules un autre phénomène dont nous parlerons plus tard.

Dans les deux exemples, où l'hématozoaire de Laveran est hôte du sang en même temps que les tréponèmes de Schaudinn dans d'autres tissus et où les bacilles de la tuberculose sont installés dans les poumons du sujet intoxiqué par le gaz asphyxiant, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles ont accusé vis-à-vis du tréponème et du bacille de Koch une sensibilité positive qu'elles n'ont pas pour l'hématozoaire et les gaz asphyxiants. Dans les deux cas elles sont augmentées en nombre dans le sang circulant, dans des proportions de plus de 10 p. 100 par rapport à 100 cellules mononucléaires, tandis que les cellules à granulations neutrophiles n'ont pas montré la même sensibilité dans les deux cas et dans l'un et l'autre d'une façon accentuée.

En passant aux derniers exemples nous obtenons ce qui suit : dans l'administration de l'iodure de potassium on observe une augmentation considérable, dans le sang périphérique, des cellules polynucléaires; Labbé et Lortat-Jacob ont constaté que l'injection intra-péritonéale de préparations iodées aux cobayes, produisait l'appel des mononucléaires, il y a une augmentation des cellules sanguines et cette réaction est identique à la réaction locale, ce qui démontre une excitation des fonctions du lymphocyte. Sorel constate que chez les animaux tuberculisés, le cobaye, par exemple, l'iodure de potassium produit une augmentation des globules blancs portant surtout sur les polynucléaires, suivie de mononucléose 6 heures après l'administration, augmentation qui dure pendant 70 heures. Labbé et Lortat-Jacob constatent, d'autre part, que chez les cobayes sains, l'augmentation des cellules polynucléaires durait plus longtemps et chez les cobayes tuberculisés la polynucléose s'installait et durait jusqu'à la mort de l'animal, action qu'on pouvait com-

parer à celle de la tuberculine et que d'autres pensaient être un produit spécifique. Labbé et Lortat-Jacob observent, aussi, que l'absorption de l'iodé par les leucocytes s'effectuait de la même façon que celle de l'arsenic. Les travaux de Ferré et Tissier démontrent d'autre part, que l'élimination de l'iodure de potassium par les reins est variable d'un sujet à l'autre et que certains sujets s'habituèrent à cette élimination; d'après leurs expériences, il y avait élimination plus rapide (15 minutes) lorsque le rein avait accompli d'autre travail éliminatoire, et moins rapide (17 minutes) s'il n'y avait eu aucune excitation préalable.

Dans un tableau que nous avons donné avant ce chapitre, on peut constater comment se comportent les cellules à granulations azurophiles lorsqu'on fait ingérer une dose de 50 centigrammes de cette substance. Maintenant nous allons voir, d'après les exemples que nous donnons, comment se comporte la cellule à granulations azurophiles, lorsque chez un sujet l'iodure agit en même temps qu'un agent microbien (bacille de Koch et staphylocoque). On peut constater (exemple du tableau n° 14) que cette cellule n'était pas influencée cette fois par l'iodure de potassium, puisqu'elle est restée dans le sang dans les mêmes proportions et on n'observe pas les variations numériques constatées lorsqu'on administre cette substance à des sujets normaux; on peut voir plutôt qu'au lieu de la période de diminution qui s'observe, l'augmentation des cellules azurophiles dans le sang reste constante.

Enfin, dans l'autre exemple où agit la quinine sur un sujet qui commençait une infection à microbe X, nous voyons que la quinine (qui, d'après ce que nous avons déjà dit, produit un chimiotactisme négatif des cellules à granulations azurophiles) n'a pas produit ici ce chimiotactisme. Les cellules à granulations azurophiles, si elles n'ont pas augmenté en nombre dans le sang, sont au moins restées indifférentes à la

quinine. D'après tous ces faits, il nous semble admissible de dire, que si la granulation azurophile n'a pas de substances spécifiques qui en fasse augmenter leur nombre, exclusivement (substances exclusivement azuro-tactiques) au moins y a-t-il des éléments pour lesquels elle ne montre aucune sensibilité et des autres pour lesquels elle a une électivité.

Sensibilité de la granulation azurophile vis-à-vis d'autres substances. — Abordons maintenant l'étude de la réaction qui peut se présenter dans les cellules à granulations azurophiles, lorsque l'organisme est influencé par certains agents qui paraissent ne pas agir exclusivement par chimiotactisme, mais soit par action indirecte, c'est-à-dire par une influence dite sympathico-tropique ou vago-tropique (adrénaline et polio-carpine) ou encore par influence directe sur les organes hématopoiétiques en produisant une irritation et une inhibition de ce tissu (arsenic, iode) ou soit peut-être d'une façon indirecte par vaso-dilatation.

Nous avons déjà parlé de cette question et d'une façon ou de l'autre il est certain que ces substances produisent une modification du nombre des globules blancs du sang. Nous avons parlé de l'iodure de potassium et des préparations arsenicales; signalons encore à propos de cette substance, les derniers travaux parus, ceux de Jamikoff avec l'arsénobenzol. L'auteur donne ses idées sur la façon dont s'effectuent les modifications quantitatives des cellules sanguines; il croit que la période de l'hypoleucocytose correspond à une inhibition des organes hématopoiétiques et la période d'hyperleucocytose à une irritation de ces organes. Besredka, qui fut un des premiers à étudier l'action des préparations arsenicales sur les globules blancs du sang, concluait de ses recherches que, dans l'intoxication rapide, il y avait un chimio-taxisme négatif surtout des cellules polynucléaires, et qu'avec des doses moins toxiques, apparaissait aussi une période de chimiotaxie négative, mais qui était suivie d'une

autre période, de chimiotaxie positive. Dans l'accoutumance par l'arsenic en soumettant les animaux à des doses successivement croissantes, il constatait qu'il y avait chimiotaxie positive d'abord, après quoi les cellules se montraient indifférentes. D'autres auteurs, en étudiant l'action des préparations arsenicales, ont constaté l'hyperleucocytose ou une indifférence complète; d'autres chercheurs enfin, ont trouvé un résultat contradictoire.

En ce qui concerne l'action de la pilocarpine, il paraît être admis que cette substance augmente le nombre des cellules mononucléaires et des cellules à granulations mono-oxypiles, mais non par éosinotactisme ou lymphotactisme, de même que l'adrénaline n'augmente pas le nombre des cellules à granulations neutrophiles, par neutrotactisme, mais par action d'un autre ordre dont nous avons déjà parlé. En tous cas, notre but est seulement de voir comment se comportent les cellules à granulations azurophiles en présence de ces substances.

Nous pourrions ajouter aux observations que nous avons exposées dans un de nos précédents tableaux, quelques autres pour montrer l'action de l'arsenic sur les cellules à granulations azurophiles, mais le résultat étant identique nous nous contentons de celles déjà données.

Avec des doses thérapeutiques, doses toxiques et doses mortelles d'arséno-benzol Billon, injectées par la voie intraveineuse ou intra-péritonéale, chez l'homme, le cobaye et le lapin, et en faisant un prélèvement de sang à diverses périodes jusqu'au moment où nous pensons les substances presque complètement éliminées, nous avons constaté que, chez l'homme normal, le néo-arséno-benzol produisait généralement à la dose de 15 à 25 centigrammes, après 48 heures, une augmentation des cellules à granulations azurophiles et que cette augmentation tant relative que totale, pouvait ne pas être accompagnée de l'augmentation des cellules polynu-

cléaires en général, ou des cellules polynucléaires neutrophiles et même parfois sans augmentation par millimètre cube de toutes les différentes cellules sanguines. L'augmentation totale des cellules à granulations azurophiles pouvait se faire après une période, où aussi bien que ces cellules, les autres cellules du sang diminuaient dans la circulation ou tandis que les cellules à granulations neutrophiles restaient dans leurs proportions invariables; dans d'autres cas, l'augmentation des cellules azurophiles initiait la réaction leucocytaire en diminuant de nombre plus tard et suivant une augmentation notable après 48 heures et que leurs proportions dans lesquelles elles se trouvaient par rapport à d'autres cellules mononucléaires ou à granulations oxyphiles pouvaient être variables, mais en tout cas le nombre total de cellules à granulations azurophiles augmentait de plus de 7 p. 100 par rapport à 100 cellules mononucléaires, 48 heures après l'injection. L'augmentation des cellules à granulations azurophiles dans d'autres cas, pouvait s'effectuer avec réaction des organes hématopoïétiques ou sans celle-ci; dans une expérience faite avec une dose d'arséno-benzol, toxique, mais non mortelle pour l'animal, nous constatâmes que les cellules à granulations azurophiles augmentaient en nombre du premier moment (une demi-heure après l'injection, par rapport à 100 cellules mononucléaires; jusqu'à 48 heures où le nombre revenait à la normale), par millimètre cube elles diminuaient pendant quelques moments, même lorsqu'il y avait une réaction des organes hématopoïétiques; cette diminution était suivie d'une augmentation progressive, même après la réaction de ces organes; ce qui se passait était contraire à la réaction des cellules polynucléaires neutrophiles ou amphoxyphiles, mais pas toujours. Ces cellules revenaient à l'état normal tandis que les cellules à granulations azurophiles restaient en nombre supérieur, d'autres fois la réaction de ces cellules marchait de pair; en ce qui concerne la granulation

mono-oxyphile, elle paraissait très souvent se montrer indifférente.

Chez les animaux où la dose de préparation arsenicale injectée était mortelle, nous constatâmes que les cellules à granulations azurophiles augmentaient par millimètre cube pendant la première heure après l'injection et commençaient à diminuer jusqu'à la mort; par rapport à 100 cellules mononucléaires, le nombre, au lieu d'augmenter, restait pareil ou diminuait de quelques cellules. Cette diminution des cellules à granulations azurophiles n'était pas la conséquence seulement de l'augmentation croissante des cellules à granulations amphi-oxyphiles, jusqu'à la mort; tel que cela se produit dans l'intoxication par la toxine diphtérique, cette diminution était due seulement à ce que les cellules mononucléaires qui arrivaient à la circulation ne portaient pas la granulation, ou parfois peut-être à ce que plusieurs cellules à granulations azurophiles disparaissaient. D'un autre côté, les cellules à granulations mono-oxyphiles diminuaient et disparaissaient de la même façon que les cellules à granulations azurophiles.

On peut voir, d'après nos expériences, que la sensibilité des cellules à granulations azurophiles est indiscutable, elle est parfois supérieure à celle d'autres cellules ou égale, et quelquefois elle se montre en opposition à celle des cellules amphi-oxyphiles ou mono-oxyphiles, mais plutôt égale à ces dernières.

Si nous regardons maintenant ce qui se passe dans les cellules à granulations azurophiles, lorsqu'elles sont en présence d'une substance, telle que l'iodure de potassium, d'après les exemples que nous avons donnés dans un de nos tableaux, avec des doses de 50 centigrammes et en faisant le prélèvement du sang au moment où commence l'élimination de cette substance et où elle atteint son maximum et au moment où elle est terminée complètement, on constate ce

qui suit : les cellules à granulations azurophiles apparaissent en un nombre supérieur dans le sang et leur proportion pour 100 cellules mononucléaires est aussi augmentée. Dans cette même période, les cellules à granulations neutrophiles augmentaient parfois ou restaient indifférentes, et les cellules à granulations monooxyphiles augmentaient légèrement, presque toujours ; au moment du maximum de l'élimination, les cellules à granulations azurophiles par millimètre cube restaient en nombre à peu près invariable ou diminuaient légèrement, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires, toujours dans cette période, elles étaient en quantité moindre, tandis que les cellules à granulations neutrophiles accusaient une réaction variable : tantôt elles diminuaient, tantôt elles restaient au même nombre. Lorsque l'élimination d'iodure de potassium était complète, 48 heures après l'ingestion, le nombre de cellules à granulations azurophiles revenait à son état primitif, quelque peu augmenté par rapport à 100 cellules mononucléaires, dans certains cas les cellules à granulations mono-oxyphiles se comportaient de la même façon et les granulations neutrophiles indifféremment.

Si, en général, il semble que les cellules à granulations azurophiles ont une sensibilité vis-à-vis de l'arsenic semblable à celle qu'elles ont pour l'iodure de potassium, avec cette dernière substance les différentes phases de la réaction sont plus nettes et plus régulières. Il nous semble que cela tient à la régularité de l'élimination de l'iodure, tandis que les préparations arsenicales s'éliminent très différemment ou à périodes diverses. De toute façon, on peut constater la sensibilité spéciale ou tactisme de la cellule à granulations azurophiles, indépendante parfois de la sensibilité tactique des cellules neutrophiles, plus constante que celle de ces dernières.

Si nous revenons à quelques pages en arrière, nous trouverons d'autre part, comment se comportent les cellules à

granulations azurophiles dans différents tissus, lorsque l'organisme a été influencé profondément par l'arsenic, par exemple. Nous avons constaté que les lésions produites par cette substance sont presque identiques à celles qui sont produites par la toxine diphtérique : dans la moelle osseuse il y a une réaction (nous parlons du cobaye) amphi-oxyphile nette, ainsi que mono-oxyphile, tandis que les cellules à granulations azurophiles sont très rares; dans le tissu pulmonaire il y a accumulation de cellules à granulations amphi-oxyphiles et quelques cellules mononucléaires avec granulations azurophiles; dans le rein elles sont encore plus abondantes, et il y a aussi de nombreuses cellules à corps de Kurloff et cellules amphi-oxyphiles. Les corps de Kurloff sont gonflés, granuleux ou presque dissous et on voit souvent les cellules avec la vacuole libre, phénomène qu'on observe aussi dans le sang circulant, après l'action toxique de l'arsenic. Dans le tissu hépatique on constate aussi les mêmes aspects cellulaires et dans le tissu splénique où l'on voit le nombre plus élevé de cellules à granulations azurophiles qui restent d'autre part intactes, même si les cellules présentent des phénomènes de dégénérescence. Dans les ganglions lymphatiques nous n'avons pas trouvé la granulation azurophile et finalement dans le liquide péritonéal elles se montrent en nombre variable suivant la dose injectée.

Voyons maintenant la sensibilité de la granulation azurophile vis-à-vis des substances qui paraissent avoir une action élective soit pour les cellules mononucléaires et cellules monooxyphiles, soit pour les cellules à granulations neutrophiles spécialement : nous renvoyons au tableau où nous avons donné nos résultats après l'injection de pilocarpine et d'adrénaline.

Nous avons parlé des travaux de Lœper et Crouzon sur l'adrénaline, constatant chez l'homme l'augmentation considérable du nombre des leucocytes, 3.000 à 55.000, au bout

de 24 à 36 heures, pour finir 4 jours après à la suite de l'injection d'un milligramme de cette substance. L'augmentation portait surtout sur les polynucléaires d'abord et ensuite sur les cellules mononucléaires et éosinophiles et les auteurs concluaient qu'en réalité il y avait une action excito-leucocytaire manifeste. Lœper constatait, d'autre part, l'action élective de l'adrénaline sur les organes hématopoiétiques, spécialement sur la rate. D'autres expériences ont démontré que la pilocarpine paraît avoir une action élective sur les cellules mononucléaires (Labbé et Lortat-Jacob).

Nos résultats nous ont montré que 20 minutes après l'injection d'un centigramme de nitrate de pilocarpine chez l'homme, l'augmentation des cellules à granulations azurophiles était manifeste ainsi que le nombre des cellules mono-oxyphiles, ces dernières par diminution des cellules polynucléaires à granulations neutrophiles; sur 100 cellules mononucléaires l'augmentation de celles qui portent la granulation azurophile se fait du maximum, lorsqu'il y a diminution des cellules à granulation mono-oxyphile et dans une période plus tardive il y a une légère diminution qui correspond à l'augmentation des cellules neutrophiles; cette diminution n'atteint jamais un chiffre inférieur à la normale, c'est-à-dire au nombre primitif. En général on constate que l'augmentation dans ce cas porte sur les cellules à granulations azurophiles, plutôt que sur n'importe quelle autre cellule et, 24 heures après, lorsque la mononucléose est plus élevée, elles restent aussi augmentées. Six heures après l'injection, les effets de la pilocarpine commencent à décroître, c'est le moment où les cellules à granulations azurophiles sont en quantité moindre.

Nous voyons donc que les cellules mono-oxyphiles et principalement les cellules mononucléaires portant la granulation azurophile, ont été les plus sensibles à la pilocarpine; si les cellules à granulations neutrophiles ont augmenté pendant

un moment, c'était par réaction des organes hématopoiétiques, tandis que les cellules à granulations azurophiles commençaient leur augmentation au moment de la plus grande activité sécrétoire.

Lorsqu'on injecte à un homme un centimètre cube d'une solution d'adrénaline au millième, les cellules à granulations azurophiles ne paraissent pas être si nettement influencées, ses rapports sont maintenus presque invariables et sur 100 cellules mononucléaires, nous avons trouvé aux diverses périodes du prélèvement du sang, leur nombre peu différent, toutefois il faut constater qu'il y a eu un moment où son nombre par millimètre cube a été considérablement augmenté, et ce moment coïncidait avec une augmentation totale des cellules sanguines par réaction des organes hématopoiétiques. En se comportant de cette façon les cellules à granulations azurophiles, les cellules à granulations neutrophiles ont montré une sensibilité spéciale pour cette substance et l'augmentation de ces cellules était plus accentuée et plus constante que l'augmentation de n'importe quelle autre cellule, mais l'augmentation a été précédée par l'augmentation des cellules mononucléaires qui ne portaient pas la granulation azurophile; l'augmentation des cellules qui portaient cette granulation ne s'est montrée qu'à une période où les cellules mononucléaires qui ne la portaient pas, avaient diminué plus notablement. En résumé, les cellules à granulations azurophiles se sont montrées presque indifférentes à l'action de l'adrénaline et ne sont devenues relativement et totalement plus nombreuses qu'après l'augmentation plus notable des cellules à granulations neutrophiles, tel que cela se passe fréquemment.

Nous voyons donc qu'entre ces deux substances il y a une différence nette en ce qui concerne les cellules mononucléaires qui portent la granulation : tandis que la pilocarpine fait réellement augmenter leur nombre dans le sang péri-

phérique, l'adrénaline les fait augmenter aussi par millimètre cube, leurs proportions par rapport aux cellules mononucléaires restant presque invariables et nous voyons d'autre part, qu'en plus de cette augmentation, il y a un phénomène qui se produit dans les cellules mononucléaires, phénomène dont nous avons déjà parlé et sur lequel nous reviendrons plus tard, phénomène qui provoque l'augmentation des mononucléaires à granulations azurophiles en dehors de la cause chimiotactique ou vagotropique dont nous avons parlé.

Voyons maintenant si les cellules à granulations azurophiles peuvent s'habituer à l'action de certaines substances, ou plus clairement, si elles peuvent devenir indifférentes vis-à-vis d'un agent quelconque qui antérieurement avait déjà influencé leur sensibilité.

Education ou accoutumance de la sensibilité de la cellule à granulations azurophiles. — Fait qui a été constaté fréquemment, les globules blancs peuvent s'habituer peu à peu des substances qui les faisaient s'éloigner d'abord et qui finissent par les attirer, c'est le cas de la vaccination, par exemple, qui transforme la chimiotaxie négative en positive (Metchnikoff, Massart, Delezenne, Charrin, etc.).

Les expériences de Pieralini, Garnier, Issaie, et un nombre d'autres auteurs, ont démontré que, lorsque dans le péritoine de certains animaux on injecte des produits divers, microbes, globules rouges, etc., les cellules lymphatiques du liquide péritonéal disparaissaient d'abord, quelques-unes en se détruisant, une grande partie s'accumulant sur l'épiploon; après une seconde injection, le lendemain, on constatait que les cellules, au lieu de s'éloigner, affluaient en quantité considérable. D'autre part, Metchnikoff, Charrin, Guillermon et d'autres, trouvaient que les sérums préventifs produisent une émulation du globule blanc ou une augmentation d'énergie réactionnelle de ces cellules. Les explications de ce phénomène ont été très diverses et nombreuses, mais pour le

TABLEAU

POURGENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES		MONOCYTES	
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
	1-0	1-0	1-0	1-0	1-0	1-0
Mlle 19 ans ayant reçu 3 gr. 60 d'arséno- benzol 48 heures après, 0 25 centigr.	0-16 0-12	6-19 7-26	1-6 0-2	14-7 11-12	1-1 3-3	18-4 14-1
M. 28 ans ayant reçu 2 gr. 50, 45 j. avant 48 h. après une dose de 0.30 centigr.	1-11 1-17	2-17 5-21	0-4 1-3	18-13 11-7	3-0 0-3	17-8 23-3
Mlle 19 ans ayant reçu 0.65 à diverses périodes (intolér.)						
Cobaye avant expérience. 48 d'heure après 0,10 c. de novarséno- benzol.		5-12	0-1	25-17	4-7	11-12
3/4 d'heure après une nouvelle dose de 0.10 c.	1-4	7-7		21-15	7-12	10-11
3 heures 30 après.	0-6	7-12		20-9	6-8	9-11
6 — — —	0-1	0-1		10-5	6-14	19-14
24 — — —	0-2	2-6		16-11	5-14	14-15
48 — — —	0-2	5-10		23-17	4-7	11-8
	0-2	4-13	1-0	25-15	6-9	4-10
Cobaye 770 gr. avant expérience. 3/4 heures après inject. : 0,02 toxine diphthérique.	0-3	3-14		21-16	9-14	5-5
3 heures après 3 cc. d'antitoxine.	3-2	7-22	0-1	10-8	7-16	7-9
17 — — —	1-3	7-16	0-1	16-11	11-7	7-6
24 — — —		8-12		24-14	12-13	5-3
40 — — —		6-5		17-5	15-19	9-8
7 jours après.	0-2 2-4	9-15 8-9		25-11 18-13	11-12 19-23	2-0 1-1

INDIFFÉRENCIÉS	A CORPS KURLOFF	CELLULES JEUNES	ζ	0	ζ	ε	ε ET β	α ET γ	ε OU β	GLOBULES BLANCS PAR MM ³
ζ -0	ζ -0	ζ -0	0 0	0 0	100	MM ³	0 0	0 0	MM.	
0-3		1-3	14.41	20.76	41	1.008	63.23	0.85	4.426	7.000
7-1		0-1	15.14	20.93	42	1.029	59.56	4.33	4.050	6.800
3-3			15.58	19.84	44	1.028	63.83	0.70	4.542	6.600
1-2		0-2	13.36	19.24	41	1.002	63.72	3.59	4.779	7.500
			11.88	22.08	35	772	63.90	1.54	4.153	6.500
	1-3	0-2	15.39	18.24	46	2.508	62.62	3.69	5.637	9.800
	3-4	0-1	25.26	26.5	49	3.157	46.63	1.55	5.828	12.500
4-2	2-0	1-3	33.77	35.17	49	3.205	31.03	0.00	2.947	9.500
0-4	1-2	9-15	11.36	13.91	45	2.033	73.41	1.26	13.140	17.900
1-2	0-2	6-4	12.49	15.94	45	1.398	71.22	0.82	7.691	10.800
	0-3	3-7	19.53	22.98	46	2.597	55.74	1.70	7.413	13.300
1-2	1-3	5-3	20.78	25.47	45	2.805	50.92	2.76	6.874	13.500
1-6	0-3		20.94	32.78	39	2.533	32.79	13.42	3.907	12.100
2-4	0-2		23.65	42.02	36	2.388	26.31	7.88	2.657	10.100
3-6	0-3		19.55	22.97	46	4.398	49.90	7.40	11.227	22.500
1-3	1-3	1-1	25.60	23.64	52	3.968	46.79	3.94	7.252	15.500
4-4	4-4	1-0	17.95	14.70	55	2.764	58.82	8.49	8.058	15.400
5-7	1-0		29.08	25.82	53	4.420	34.61	10.43	5.260	15.200
	1-1		29.30	30.55	49	3.691	31.13	8.98	3.922	12.600

moment nous ne pouvons pas plus les discuter que nous n'avons discuté les opinions sur le chimiotactisme; nous allons voir seulement si la granulation azurophile ou les cellules qui la contiennent, dans des cas semblables, peuvent aussi s'éduquer ou s'habituer à être en contact avec des substances qui, premièrement, avaient développé sur elles une sensibilité chimiotactique, ou, en d'autres termes, si elles peuvent devenir indifférentes à ces substances et si elles ne montrent plus d'attraction avec une toxine après action d'une antitoxine. Dans les expériences effectuées pour l'étude de ce phénomène de l'accoutumance, on a fait presque toujours emploi de préparations arsenicales, et dans l'étude de ce fait antitoxique d'un sérum, on a recouru fréquemment à l'antitoxine diphtérique. Besredka, dans ses études avec ces préparations arsenicales, put constater qu'en préparant des animaux avec des doses successives d'un composé arsenical soluble, la sensibilité des cellules sanguines se manifestait par une augmentation plus accentuée de leur nombre, même dans le cas où les doses étaient plus élevées, ce qui n'arrivait pas lorsqu'en injectant des doses mortelles d'emblée, la réaction neutrophile n'était pas manifeste.

Avec l'antitoxine diphtérique, les recherches ont donné des résultats contradictoires aux différents expérimentateurs qui l'ont employée : Nicolas et Courmont obtenaient après action sur le cheval de l'antitoxine diphtérique, une réaction leucocytaire peu sensible, résultats que contredisaient les résultats de Besradka qui constatait toujours une hyperleucocytose portant surtout sur les polynucléaires, même lorsque le nombre total de leucocytes n'augmentait pas sensiblement. Gabritschewsky constatait que chez le lapin, en injectant la toxine diphtérique et le sérum antidiphtérique, l'augmentation se faisait dans les 24 heures seulement et qu'ensuite on ne voyait aucune autre augmentation; parfois on ne constatait rien de spécial; ainsi, d'un côté, Besredka cons-

tatait l'hyperleucocytose, d'autre part, Courmont, Nicolas-Gabritschewsky ne constataient pas toujours cette dernière et ne notaient généralement aucune augmentation du nombre des cellules sanguines.

Prévôt, Brussi, Barbier, étudiant les variations de la formule leucocytaire chez les chevaux soumis à l'immunisation antidiphtérique, ont pu constater que pendant la vaccination d'un cheval, la courbe des globules blancs était hachée de grandes oscillations irrégulières et brusques, correspondant à chaque injection de toxine et allant jusqu'à 80.000 globules blancs par millimètre cube. Chez un autre cheval, la courbe était, au contraire, formée d'oscillations moins fortes, ne dépassant pas 30.000 globules blancs : dans le premier cas les oscillations commençaient à la quatrième injection et se poursuivaient jusqu'à la fin ; dans la seconde, la réaction ne commençait qu'entre la septième et la huitième injection. Ces résultats nous paraissent être semblables à ceux obtenus par Courmont.

Ce que nous avons obtenu avec des préparations arsenicales, avec la toxine diphtérique et l'antitoxine, a été presque semblable et nous avons donné dans le tableau XXIII quelques exemples qui montreront la réaction obtenue sur les cellules à granulations azurophiles.

Avec le néo-arsénobenzol nous avons cherché cette réaction, en injectant à quelques sujets, hommes et animaux, une dose égale ou plus élevée par rapport à celle qui avait été injectée 24 heures ou quelques jours avant et dans d'autres cas en réinjectant des sujets qui, après plusieurs injections préliminaires, étaient en période de repos depuis un à deux mois. Chez les animaux nous nous sommes servi de doses toxiques égales aux premières injectées, ou plus fortes.

Ce tableau montre clairement qu'en réalité les cellules à granulations azurophiles peuvent dans certains cas se montrer indifférentes vis-à-vis d'un agent toxique qui, à un

autre moment avait produit chez elles un chimiotactisme manifeste; nous constatons dans les exemples rapportés, que les cellules polynucléaires à granulations neutrophiles n'ont pas réagi après la réinjection des préparations arsenicales. Les cellules à granulations mono-oxyphiles, au contraire, ont montré une réaction nette, et les cellules à granulations azurophiles comme les cellules polynucléaires neutrophiles, tant par millimètre cube que par rapport aux autres cellules mononucléaires, sont restées dans les mêmes proportions. Dans un de nos exemples, chez l'homme, on peut constater que, même les cellules à granulations azurophiles sont restées dans les proportions normales, et plus tard nous parlerons de ce cas, qui est tout à fait spécial et qui a une autre explication. On voit clairement que les cellules à granulations azurophiles n'ont réagi en aucune façon. Chez le cobaye, auquel nous avons réinjecté une dose de néo-arséno-benzol égale à la première (injectée 48 heures avant), nous constatons qu'après avoir agi par la première injection sur les cellules à granulations azurophiles, le toxique a, cette fois, diminué le nombre des cellules (en nous rapportant aux types sanguins initiaux), et s'il y a eu six heures après l'injection, une diminution par millimètre cube de 2 à 300, si nous regardons le chiffre par rapport à 100 cellules mononucléaires, nous verrons que les mêmes quantités de ces cellules se sont montrées proportionnellement dans le sang, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de nouvelles cellules mononucléaires qui présentaient cette granulation. Tandis que ceci s'observe dans les cellules à granulations azurophiles, nous voyons au contraire, que les cellules polynucléaires amphooxyphiles, $3/4$ d'heure et 3 heures $1/2$ après l'injection et jusqu'à 24 heures après avaient augmenté considérablement. Cela peut prouver, comme d'autres exemples que nous avons donnés, la différence fonctionnelle d'une et d'autre cellule, dans certains cas. Dans l'exemple suivant (injection de toxine diphtérique, puis ultérieurement

injection d'antitoxine) nous voyons des résultats à peu près pareils aux précédents, surtout dans le chiffre global par millimètre cube des cellules à granulations azurophiles; toutefois, après injection de l'antitoxine, il y a une grande augmentation qui a persisté avec légère variation jusqu'à 7 jours après, mais par rapport à 100 cellules mononucléaires, les cellules qui contiennent la granulation n'ont pas augmenté de plus de 6 p. 100 et, après cette augmentation, elles sont restées à peu près dans le même chiffre. Dans ce cas les cellules à granulations amphi-oxyphiles ont montré la même sensibilité que les cellules à granulations azurophiles et dans toutes nos expériences du même ordre, nous avons obtenu les mêmes résultats, c'est-à-dire l'augmentation constante des cellules sanguines après injection d'antitoxine, résultats qui sont d'accord avec ceux obtenus par Besredka.

D'après toutes ces expériences nous pouvons établir définitivement, que : la cellule à granulations azurophiles possède la faculté de se mouvoir sur place, c'est-à-dire de présenter le mouvement amiboïde; elle peut présenter aussi un mouvement de translation, parce qu'elle est capable de passer du sang à d'autres tissus, par diapédèse, et ce mouvement de translation nous devons l'envisager comme une sensibilité chimiotactique de ces cellules, suivant la substance avec laquelle elle se trouve en présence. Nous avons aussi constaté que la cellule à granulations azurophiles se montre parfois plus sensible que la cellule neutrophile, parfois également, et que d'autres fois la sensibilité est alternative et paraît le plus souvent suivre la sensibilité chimiotactique des cellules à granulations mono-oxyphiles. Le chimiotactisme de la cellule azurophile nous semble se produire de deux façons différentes : soit en s'éloignant ou en s'approchant des organes ou de tissus voisins et de la cavité péritonéale où se trouve l'agent étranger, soit en se constituant ou en disparaissant la granulation *in situ*. D'autre part, les cel-

lules à granulations azurophiles présentent dans le phénomène chimiotactique les mêmes phases que la granulation neutrophile; elles peuvent s'habituer à la présence d'un agent étranger qui avait développé antérieurement leur chimiotactisme, elles peuvent changer leur chimiotactisme positif en chimiotactisme négatif; elles peuvent avoir des préférences pour certaines substances lorsque plusieurs agissent conjointement, c'est-à-dire, qu'elles peuvent présenter un chimiotactisme électif. Nous n'avons trouvé aucune substance que nous puissions considérer comme exclusivement azurotactique.

Nous avons vu que les cellules à granulation azurophile peuvent avoir un mouvement amiboïde, mouvement qui doit être lié à un tagmotactisme et au pouvoir phagocytaire de la cellule. Nous allons voir maintenant si elles sont capables de phagocyter et puisqu'on a même voulu donner, soit à la cellule polynucléaire, soit à la cellule mononucléaire une spécificité propre phagocytaire pour telle ou telle substance, nous verrons si les cellules à granulations azurophiles peuvent jouir de ces mêmes propriétés.

Phagocytose in-vitro. — Malgré que nous ayons très peu confiance dans les manipulations techniques qui visent à conserver les cellules sanguines hors de l'organisme avec toute leur activité vitale, nous avons, pour une fois, suivi les procédés bien connus et le plus couramment employés dans tous les laboratoires, pour l'étude du pouvoir phagocytaire des cellules *in-vitro*. Nous avons choisi parmi ces techniques, les plus semblables à celles employées par Weinberg et Seguin dans leur étude du pouvoir phagocytaire des cellules monooxyphiles du cobaye. Nous avons utilisé des cellules lymphocytaires du liquide péritonéal du cobaye, nous avons utilisé aussi les globules blancs du sang où il y avait des cellules polynucléaires et mononucléaires. Les tubes contenant le glomérat cellulaire ont été mélangés différemment avec des

microbes divers, avec des staphylocoques pathogènes et avec des débris cellulaires; après étalement sur lame, fixation et coloration, nous avons constaté qu'en réalité les cellules à granulations azurophiles possèdent un mouvement amiboïde, elles sont capables d'englober des substances diverses. Cette constatation faite nous avons pu nous rendre compte, d'autre part, que dans la cellule à granulations azurophiles cette faculté phagocytaire n'était pas plus accentuée que dans d'autres cellules mononucléaires et beaucoup moins que dans les cellules polynucléaires. Nous avons pu trouver des cellules mononucléaires monocytaires sans granulations azurophiles qui avaient phagocyté des débris cellulaires, en nombre égal et parfois supérieur aux cellules à granulations azurophiles. Dans les expériences faites avec le staphylocoque et le streptocoque, les cellules polynucléaires montraient un pouvoir phagocytaire beaucoup plus accentué que les cellules à granulations azurophiles.

Phagocytose *in-vivo*. — En injectant dans la cavité péritonéale du cobaye différentes dilutions microbiennes dans l'eau physiologique, parfois dans le bouillon de culture même, parfois de l'urine chargée de globules blancs et de différents microbes, et dans la cavité péritonéale du lapin, des globules rouges lavés, nous avons constaté en faisant nos examens dans différents moments, que les résultats obtenus *in-vitro* étaient les mêmes que ceux obtenus *in-vivo*. Si beaucoup de cellules à granulations azurophiles présentaient dans leur cytoplasme, des microbes, globules rouges ou des débris leucocytaires, le nombre de ces cellules n'était pas supérieur à celui des cellules à granulations azurophiles qui n'avaient phagocyté aucune espèce de corps étranger; d'autre part, il y avait des cellules à granulations azurophiles qui avaient phagocyté quelques débris cellulaires. D'après ces résultats, il nous faut ajouter que, comme nous l'avons dit précédemment, le nombre de cellules à granulations azurophiles avait

augmenté de plus de 10 à 12 p. 100, mais cette augmentation n'avait aucun rapport avec les cellules qui montraient le pouvoir phagocytaire. Nous avons constaté les mêmes résultats, dans les cellules fixes du tissu conjonctif épithélial de différents organes; nous avons trouvé des cellules fixes, macrophages, contenant la granulation azurophile et contenant aussi, phagocytés, des produits divers, mais d'autres cellules identiques sans la granulation azurophile, avaient aussi le pouvoir phagocytaire.

De tout cela nous pouvons dire que les cellules à granulations azurophiles possèdent indiscutablement le pouvoir phagocytaire, comme les autres facultés physiologiques propres des autres cellules, mais que ce pouvoir phagocytaire n'est pas lié à leur spécificité morphologique; en aucune façon la granulation azurophile n'est la conséquence uniquement de ces propriétés ou de chacune d'elles séparément.

Fonctions sécrétoires de la cellule à granulations azurophiles. — Les faits de sécrétion cellulaire constatés de différentes façons par nombre de savants et depuis longtemps vus dans les cellules sanguines, sont aussi hors de tout doute; les phénomènes de digestion intracellulaire, dissolution des globules rouges à l'intérieur des leucocytes, le changement suivi par d'autres éléments à l'intérieur de ces cellules le démontre clairement. D'autre part, la présence de certains grains de sécrétion protéique incluse au milieu des vacuoles, est pour Renaud le résultat d'une fonction sécrétoire raghiocrine. La présence de certains ferments protéolytiques (tryptiques) dans les cellules neutrophiles, d'après Muller, Jochmann; lypolitique (lipase) dans les lymphocytes, d'après Berger; des catalasès, d'après Meyer et Brandeburg; des oxydases (Winkler et Schultz, Portier, Achalme, etc.) amy-lase (Rossbach, Arthus, Zabohotnis, Deutsch, etc.) des substances anticoagulantes (Delezenne), entérokinase (Pawlow, Delezenne), montrent évidemment que les cellules

sont de vraies glandes unicellulaires mobiles (Ranvier) et que, par conséquent, elles possèdent la fonction propre à tout tissu glandulaire. D'autre part, la coloration vitale montre, que les cellules sanguines restent incolores aussi longtemps qu'elles sont vivantes, qu'elles présentent des *grains de sécrétion* tandis qu'elles sont dans un état d'activité *sécrétoire* et qu'elles se colorent uniformément lorsqu'elles meurent. Il existe une autre question bien discutée : faut-il considérer les granulations leucocytaires neutrophiles, mono-oxyphiles etc, comme des produits d'une sécrétion due au métabolisme cellulaire? (Ehrlich). Déjà Ranvier définissait les globules blancs comme des glandes cellulaires, ce qui donnait plus de base pour considérer ces granulations comme produits d'une sécrétion cellulaire.

Arnold et Altman se plaçaient à un autre point de vue, en considérant ces granulations comme des particules morphologiques élémentaires, appartenant à la structure du corps de la cellule, c'est-à-dire comme un état physique spécial de la structure du protoplasme. Mais si la conception générale sur l'origine de la granulation leucocytaire pouvait être acceptée avec moins de difficulté, en la considérant comme un produit de sécrétion cellulaire, dans l'étude de chaque espèce de granulation, les opinions différencièrent, aboutirent à un chaos complet sur la vraie signification de ces granulations. Metchnikoff, Ehrlich, admettaient que la granulation neutrophile était un produit de sécrétion qui représentait la mitrocytase; Hankin, et après Kantack, attribuaient à la granulation mono-oxyphile cette sécrétion, tandis qu'Ehrlich ne voyait dans cette granulation mono-oxyphile que des matières albuminoïdes spéciales et chimiquement indéfinies et pour la granulation des Mastzellen ou monobasophile, qu'un produit d'échange nutritif. Weidenreich a considéré cette dernière granulation ainsi que d'autres, comme des produits de dégénérescence de la cellule; Pappenheim a émis l'hypothèse que

les granulations mono-oxyphiles sont un produit spécifique du paraplasme de la cellule, comparable à l'hémoglobine ; les neutrophiles une simple transformation directe du paraplasme, mais en tous cas, en les considérant comme une expression morphologique d'un ferment protéolytique destinée à être employée au cours de la fonction de la cellule et les granulations monooxyphiles remplissant le rôle de transporteurs du processus fermentatif ; la granulation monobasophile sera pour lui une espèce de surcharge inerte, produit de la dégénérescence du cytoplasme.

De toute façon, sans discuter pour l'instant la nature de chaque granulation leucocytaire, nous pouvons constater qu'il existe en réalité beaucoup d'hésitation sur la fonction sécrétoire de la cellule d'après ses granulations, mais en tous cas on peut admettre que les granulations correspondent à un état d'activité sécrétoire et que cette fonction paraît être effectuée d'une façon mérocrine, même Renaud et Dubreuil constatent dans les granulations leucocytaires colorées à l'état vivant, la modalité fonctionnelle sécrétoire raghiocrine (Rieux).

Si nous considérons les granulations des cellules polynucléaires comme représentant une fonction sécrétoire de la cellule, dans les cellules mononucléaires nous ne pouvons pas nous représenter cette fonction d'après cette granulation, puisque ces cellules ne les contenaient pas (nous parlons des granulations telles que les granulations des cellules polynucléaires). Mais si nous acceptons que les cellules lymphocytaires produisent des ferments lyopolitiques, bien qu'elles ne présentent pas toujours, soit toutes, la granulation azurophile, soit une granulation quelconque, il faut accepter qu'elles possèdent une faculté sécrétoire. On ne peut pas nier d'autre part, que les cellules d'autre origine, c'est-à-dire les cellules propres de tissus autres que le tissu sanguin, possèdent cette propriété et produisent des ferments, donc la question ne

paraît pas insurmontable de démontrer que les cellules à granulations azurophiles possèdent cette même propriété.

Si nous nous rapportons à toutes les granulations intracellulaires qui ont été considérées comme des produits de sécrétion, notre tâche est encore moins difficile et moins encore si nous considérons spécialement que cette granulation azurophile représente aussi l'état sécrétoire des cellules mononucléaires, c'est-à-dire si au lieu d'envisager toutes les sécrétions propres à la cellule mononucléaire, nous n'envisageons qu'une sécrétion spéciale azurophile. Cette hypothèse nous devons la faire dans quelques cas par analogie, puisque, comme il est impossible d'isoler uniquement les cellules à granulations azurophiles, la nature de ces sécrétions serait presque impossible à démontrer.

Nous savons, depuis Claude Bernard, que le glycogène dans les cellules hépatiques se présente souvent sous la forme de petites granulations susceptibles de se colorer en rouge vif par l'iode. Nous savons aussi, que la graisse répandue dans les cellules animales, apparaît parfois sous forme de fines granulations dispersées dans le protoplasme qui se colorent par le bleu de quinoléine, le soudan, l'azur, etc. Heidenheim, le premier, en 1868, en étudiant les glandes sous-maxillaires, attirait l'attention sur les granulations que les cellules glandulaires présentaient et montrait que ces cellules jouissaient de modifications d'après leur état fonctionnel. Pfluger (1871) constatait un nombre considérable de granulations dans les glandes cellulaires; von Ebner (1873) constatait aussi semblables granulations dans les glandes séreuses annexes des papilles de la langue du cobaye; Nussbaum en étudiant (1877, 1882) un grand nombre de glandes salivaires et stomacales, œsophagiennes, pancréatiques, etc., décrivait dans toutes ces glandes, des granulations qu'il considérait comme des produits d'une sécrétion des cellules qui servaient de support aux ferments élaborés par

ces glandes. Langlet (1884) après avoir étudié la morphologie et la physiologie de nombreuses glandes, pensait que les granulations invisibles représentaient un produit cellulaire destiné à être sécrété, il supposait en même temps que le réseau protoplasmique sécrétait ou produisait la substance hyaline de laquelle dérivait la granulation. Enfin, un grand nombre d'auteurs ont constaté aussi les mêmes faits et acceptent les granulations comme étant des produits de sécrétion cellulaire; d'un autre côté, Fleming (1882) pensait, que les grains qui se voyaient dans les cellules de la parotide du chat, n'étaient pas autre chose que l'expression des coupes optiques, d'une charpente filamenteuse séreuse; pour Altman les granulations des cellules glandulaires ne seraient que des bioplastes transformés en produit de sécrétion; pour Klein et Heidenheim, simplement le renflement ou le nœud de réseau protoplasmique et son existence serait purement virtuelle pour l'observateur. Enfin, d'autres savants ont admis une autre façon de voir et à une époque plus proche de la nôtre, d'autres auteurs ont accepté que certaines granulations représentant le produit d'une sécrétion cellulaire, ainsi que dans les cellules pancréatiques, d'après Ogata; dans les cellules hépatiques (Coiranska); dans certains organismes microbiens; dans les glandes des salamandres terrestres, suivant Physalix.

En ce qui concerne la granulation azurophile, Pappenheim, Farrata et ses élèves; Wolff, Rosin, Parodi, Rodano et De Laporta, et d'autres, croient que c'est un produit des sécrétions cellulaires, tandis qu'Ehrlich et Türk croient à un produit de dégénérescence et Grawitz à un produit de l'activité initiale du protoplasme.

Nous ne continuerons pas ici la discussion de la signification de l'azurophilie, mais si nous avons cité toutes ces opinions sur les granulations leucocytaires, nous l'avons fait simplement pour trouver des arguments suffisants pour cher-

cher si la cellule à granulations azurophiles possède une fonction sécrétoire. Les opinions déjà dites qui se rapportent plutôt aux autres granulations cellulaires et qui ne sont pas vraiment décisives, ainsi que celles qui sont données sur la granulation azurophile, puisqu'elles sont plutôt basées sur des hypothèses que sur des faits expérimentaux, ne remplissent pas réellement un nombre suffisant de preuves pour croire que la sécrétion leucocytaire est représentée par ces granulations. Toutefois, pour nous, il y a un fait expérimental qui nous fait ranger à l'opinion qui attribue à la cellule à granulations azurophiles une fonction sécrétrice. S'il est indiscutable que les cellules lymphocytaires aussi bien que les cellules monocytaires et les cellules propres de n'importe quel tissu, moelle osseuse, rate, ganglions, reins, foie, pancréas, derme, etc. sont capables de remplir cette fonction, rien de plus certain que ces cellules qui possèdent des fonctions chimiotactiques, tagmotactiques et phagocytaires, possèdent aussi une fonction sécrétoire. Nos diverses expériences montrent que des produits qui activent la vitalité cellulaire entraînent une augmentation des cellules à granulations azurophiles, soit dans le sang périphérique, soit dans un autre tissu quelconque, et que telle substance qui arrête cette activité, diminue leur nombre. Nous avons vu que des substances qui agissent directement sur les sécrétions glandulaires augmentent aussi le nombre de ces cellules et nous avons vu, d'autre part, que l'augmentation de ces cellules se fait indépendamment de la prolifération cellulaire originée dans le centre leucopoiétique : c'est-à-dire qu'une cellule mononucléaire qui ne possédait pas la dite granulation, pouvait après l'action de certaines substances la présenter, et que, d'autre part aussi, par l'action de certaines substances, les cellules mononucléaires pouvaient perdre cette granulation. Même si l'on veut considérer la granulation azurophile comme un produit de réserve ou comme un produit résultant d'une digestion intra-cellulaire,

nous devons convenir que s'il en est ainsi, il doit avoir existé dans ces cellules un moment fonctionnel sécrétoire, à moins que ce produit ne soit venu du dehors et soit enclavé dans les cellules mononucléaires comme un produit inerté, chose qui est tout à fait inacceptable, puisque nous ne connaissons pas une autre substance en dehors de ces granulations, noyau de protiste, noyau des hémato blasts, qui puisse être exclusivement colorée par l'éosinate d'azur du bleu de méthylène. Nous considérons que les cellules à granulations azurophiles ne sont pas, ni histologiquement, ni par leur origine, ni par leur évolution, des cellules différenciées des autres cellules mononucléaires; mais nous pensons que physiologiquement il existe entre ces deux cellules une différence qui a été vue par nous comme ne rentrant pas dans sa capacité phagocytaire, ni chimiotactique, ni tagmotactique. Nous ne savons pas si la différence ne rentrera pas dans sa capacité sécrétoire spéciale, puisque, s'il est vrai que les cellules lymphatiques possèdent une fonction lipolitique, nous ne savons pas si les cellules à granulations azurophiles, spécialement les cellules lymphatiques, la possèdent également. De cette façon, puisque la cellule mononucléaire à granulations azurophiles lymphocytaire ou monocytaire, ou dans sa jeunesse, est identique à la cellule de la même variété sans cette granulation, elle doit avoir une fonction spéciale ou peut-être plus active que ne possède pas la cellule mononucléaire ne présentant pas cette granulation azurophile; elle doit avoir un rôle biologique, ou plus correctement, la cellule mononucléaire, au moment de présenter cette granulation, doit être dans un état fonctionnel spécial sécrétoire, lié à certains états vitaux de l'organisme et que ne possèdent pas les autres cellules mononucléaires et polynucléaires.

Il est prouvé que tous les globules blancs ne possèdent pas le même degré d'activité fonctionnelle et que les cellules mononucléaires monocytaires par exemple, ainsi que les

cellules neutrophiles et mono-oxyphiles, ont un pouvoir phagocytaire plus développé que les autres cellules sanguines, qu'elles sont plus mobiles que les cellules lymphocytaires petites et que parmi les mêmes cellules de la même espèce il doit y en avoir quelques-unes avec une activité plus ou moins développée. Si cette différence existe en ce qui concerne la mobilité, ou phagocytose, elle doit exister aussi en ce qui concerne un pouvoir sécrétoire ou peut-être en ce qui concerne une autre capacité fonctionnelle et spéciale que nous ne connaissons pas. Entre toutes ces différences, il nous semble que la plus accentuée dans les cellules à granulations azurophiles, est la faculté sécrétoire tout à fait spéciale et que, nous le répétons, nous devons appeler fonction spéciale azurophile. Cette fonction serait liée à un degré d'activité fonctionnelle sécrétoire de ces cellules mononucléaires.

Maintenant, nous avons déjà dit que cette fonction sécrétoire azurophile de la cellule mononucléaire était peut-être liée à certains états de l'organisme où elle doit intervenir dans certaine façon spéciale et dans certaines conditions. Peut-être, en étudiant les interventions des cellules à granulations azurophiles dans différents états vitaux, arriverons-nous à éclaircir leur rôle biologique.

Intervention de la cellule à granulations azurophiles dans l'organisme. — Nous savons que l'intervention des globules blancs dans l'organisme s'effectue dans un grand nombre de conditions; ils débarrassent l'économie de substances diverses inutiles (corps solides, débris cellulaires, globules rouges extravasés, leucocytes morts, etc. et même certaines substances solubles), les globules blancs transportent à travers l'économie, une partie des matériaux nutritifs et ont un rapport indiscutable avec l'immunité naturelle ou active; ils ont aussi un rôle prédominant dans la défense de l'organisme. Toutes les cellules sanguines, ainsi que d'autres cellules de différents tissus, paraissent jouer dans cette

intervention un rôle plus ou moins important et les observations des physiologistes l'ont démontré à l'évidence.

Chez l'homme normal, ainsi que chez différents animaux sur lesquels nous avons fait nos expériences, nous avons vu qu'il y a un nombre de cellules polynucléaires neutrophiles et mono-oxyphiles presque constant dans le sang périphérique, et qui correspond à une proportion constante de globules rouges, d'hémoglobine, d'hématoblastes et de substances minérales extractives et organiques, etc. Il y a un nombre de cellules à granulations azurophiles constant aussi et plus constant encore que d'autres cellules, et nous avons vu aussi que chez les individus normaux, chez lesquels il peut exister des écarts dans le nombre de cellules neutrophiles ou autres, du type normal ordinaire, il existe tout de même un nombre constant de cellules mononucléaires qui portent la granulation azurophile. Chez divers sujets normaux, cette proportion est identique et ne varie pas d'un jour à l'autre. Parmi ces cellules azurophiles, nous avons vu qu'il y a 10 à 11 p. 100 de microlymphocytes qui possèdent un noyau central à cytoplasme étroit; il nous semble que ces cellules sont les moins actives et les moins mobiles et peut-être aussi celles qui possèdent le moins de pouvoir sécrétoire; chez les microlymphocytes de la seconde forme nous voyons d'après leur morphologie, qu'il s'accomplit certaine fonction chez elles au moment où leur noyau est irrégulier et excentrique, leur cytoplasme plus large, elles semblent au moins être plus actives que les précédentes et parmi ces cellules il y en a une sur 5 ou 6 qui porte la granulation azurophile; sur les mésolymphocytes nous pouvons faire les mêmes appréciations, respectivement, que sur les microlymphocytes; qu'ils portent un noyau central à un protoplasme sphérique qui donne à penser l'état d'immobilité de la cellule qui jamais ne montre la granulation, pendant que dans les mésolymphocytes à cytoplasme large, noyau excentrique pres-

que homogène et à chromophilie faible, presque 50 p. 100 présentent la granulation. Nous savons que ces cellules avaient été considérées comme des cellules dégénérées; mais les travaux de Jolly et de Wolff ont montré que c'était une conception tout à fait fausse, puisque ces cellules ont une activité nette et si elles se présentent avec un aspect chromophilique et morphologique tel, c'est à cause de leur réseau chromatinien fin qui est facilement altérable, lorsque se fait la fixation de ces cellules. Nous devons admettre qu'une cellule qui a une plus grande activité fonctionnelle, doit avoir une structure différente de celle d'une cellule jeune et si, en vérité, les cellules dans le sang circulant sont des cellules déjà plus âgées ou plus développées, elles sont aussi des cellules qui ont rempli certaines fonctions et même parmi elles il y en aurait quelques-unes qui ont montré plus d'activité que d'autres. Nous croyons que les cellules mésolymphocytaires de la seconde forme, ainsi que les cellules monocytaires de la seconde forme, portent plus fréquemment la granulation azurophile, puisqu'elles ont accompli, nous semble-t-il, des fonctions qui sont effectuées à un degré moindre par les cellules microlymphocytaires et monocytaires de la première forme. Il est connu que les cellules monocytaires sont aussi des cellules d'une activité phagocytaire ou chimiotactique presque égale à celle des cellules polynucléaires et qu'elles ont un pouvoir sécrétoire assez accusé : presque toutes ces cellules (65 à 75 p. 100) portent la granulation azurophile.

Ici une question se pose : pourquoi les cellules mononucléaires qui présentent la même morphologie, ne présentent-elles pas la granulation azurophile? C'est une question difficile à résoudre, mais il ne nous semble pas invraisemblable, d'après nos recherches, et d'après ce que Wolff constata le premier, que ces cellules aient possédé la granulation antérieurement ou peut-être sont-elles dans une période pré-azu-

rophile. S'il en est ainsi, nous devons accepter que la granulation azurophile représente une autre fonction spéciale, sécrétoire, mais qui, dans tous les cas, est une fonction vitale de la cellule.

Nous voyons que chez l'homme adulte normal il y a constamment un nombre à peu près égal de cellules à granulations azurophiles et que d'autre part, ces cellules sanguines remplissent une fonction dans le sang, soit en transportant du matériel inutile destiné à être finalement éliminé, soit en fournissant au sang certains produits nécessaires à l'équilibre vital ou fonctionnel de l'organisme. De toute façon nous arrivons à ceci : que les cellules mononucléaires de plus grande activité présentent la granulation et qu'en activant ou diminuant cette activité, le nombre de ces cellules porteuses de granulations augmente ou diminue.

Dans un changement physiologique où il y a sans doute une plus grande activité fonctionnelle de la cellule sanguine, nous allons voir comment interviennent les granulations azurophiles.

Nous envisagerons d'abord les sujets en période digestive, des sujets au cours de la gestation, après l'accouchement, et chez l'enfant en croissance.

Nous avons déjà parlé de la leucocytose digestive, mais nous n'avons pas dit les raisons que divers biologistes avaient données de l'augmentation des cellules sanguines, une fois ce fait établi. Restait à savoir si cette leucocytose ne subissait pas les influences de certaines conditions physiologiques ; on voyait que chez l'enfant la réaction leucocytaire était moins accentuée que chez l'adulte, de même chez les vieillards. Schiff observait que chez les nourrissons la première poussée de lait était suivie d'une élévation maximum des globules blancs ; Dupérier signalait l'action du lait, des aliments gras, végétaux. Achard et Lœper constataient la leucocytose, même après un régime lacté absolu. Dorpart,

Bougaewsky, Zang et Ouvaroff, en étudiant à fond cette question, constataient que les aliments riches en phosphore produisaient une plus forte leucocytose. Horbaczewsky, Harting, constataient que la nucléine, en injection, avait aussi une influence très nette. Un autre groupe d'observateurs, Japha en tête, trouvaient que la leucocytose digestive était indépendante de la digestion et qu'elle pouvait être assimilée aux variations qui s'observaient dans toutes les fonctions de l'organisme (nombre de pulsations, mouvements respiratoires, etc.). Hofmeister émettait que la leucocytose était due à ce que l'absorption des substances albuminoïdes produisait une hypergénèse du tissu lymphoïde de l'intestin et que les cellules de ce tissu reprises par les lymphatiques étaient déversées ensuite dans la circulation. Cette théorie en apparence séduisante, fut combattue par Heidenheim qui constate que la quantité de globules blancs du chyle du canal thoracique ne variait pas *post-prandium*. Pohl, au contraire, contestait que le canal thoracique fut la seule voie d'accès des globules blancs néo-formés vers l'appareil circulatoire; Burian et Schultz enfin, renversaient toute cette théorie en démontrant par des expériences, que la leucocytose digestive et la peptonisation n'allaient pas de pair, c'est-à-dire qu'au chiffre maximum des globules blancs ne correspondait jamais une élimination plus considérable d'azote par l'urine, et finalement, ces auteurs comparaient la leucocytose digestive à une leucocytose infectieuse banale; il s'agirait d'un processus de réaction contre des substances nuisibles introduites dans le sang avec les produits d'élaboration des aliments. Lowy, appuyant cette opinion, ajoutait que les produits de peptonisation étaient un agent actif de désintégration cellulaire et que celle-là était suivie de la multiplication des globules blancs. Gregor, Rieder, admettaient que la leucocytose post-digestive était due au chimiotactisme cellulaire, surexcité par la présence en ce moment dans le sang, de produits

digérés et des substances digestives. Finalement, Vansterenberghe et Breton qui, comme nous avons déjà dit, avaient consacré de longues études à cette question, se rangeaient à cette théorie qui paraissait conclure que la leucocytose digestive était due à la production des substances nouvelles, dues soit à la destruction des globules blancs, soit des excitations des organes hématopoiétiques, comparables à celles produites par des microbes ou toxines.

En admettant parmi toutes ces opinions la plus acceptée, c'est-à-dire celle de Gregor et Rieder, nous devons voir que si la granulation azurophile possédait une sensibilité chimiotactique, dans ce cas, on peut conclure de nos observations ce qui suit : qu'en réalité la leucocytose digestive paraît la conséquence d'une excitation des organes hématopoiétiques et que peut-être il y aura un chimiotactisme positif des cellules polynucléaires neutrophiles et même des cellules mono-oxyphiles, mais que pour les cellules mononucléaires cette manifestation est presque nulle. La quantité des cellules à granulations azurophiles reste à peu près invariable, même si, dans quelques cas, une légère augmentation s'opère par rapport à 100 cellules mononucléaires.

Nous avons pu constater que par millimètre cube la quantité reste invariable, même dans le cas où il y avait positivement un plus grand pourcentage de cellules mononucléaires qui portaient la granulation azurophile. D'après les résultats de nos recherches, nous avons le droit de penser que les produits de la digestion n'ont pas toujours une action excitante sur les cellules mononucléaires, en ce qui concerne la fonction azurophile, elle est inconstante et peu accentuée.

Examinons maintenant, à ce point de vue, la période de gestation chez la femme. Nous savons que Charrin et Guilleminot, qui ont étudié à fond la physiologie de la grossesse, disaient que la gestation produit dans l'organisme des modifications d'ordres divers : ralentissement de la nutrition,

modifications statiques, anatomiques, chimiques, humérales; production de désassimilation, hyperglycémie relative, lésions vicérales, que paraît sans doute favoriser un état de moindre résistance de l'économie aux éléments microbiens.

D'autre part, nous ne devons pas passer sous silence les études physiologiques faites sur du sang de la femme en gestation, à propos de la réaction d'Abderhalden. Bien que cette réaction n'ait pu fournir aucune déduction pratique, la base scientifique elle-même ne doit pas être niée. Chez la femme en gestation, l'apparition dans le sang, des éléments étrangers, cellules, albumine spéciale, etc., provoquerait une production de ferments capables de transformer ces éléments en peptone, albuminose, ou acide amidé et à chaque variété d'albumine correspondrait un ferment spécial. Abderhalden pense que ce ferment proviendrait du foie, tandis que d'autres auteurs voient son origine dans les leucocytes.

Sans aucun doute il existe dans cet état physiologique de la femme, des modifications profondes dans les divers tissus et des modifications d'ordre physiologique, nous en voyons le témoignage dans la réaction qui se produit de la part des tissus, tantôt dans les organes de la gestation, tantôt dans les organes hématopoiétiques, modifications qui sont toutes caractéristiques; la leucocytose parle en faveur de ces modifications. Rouxlacroix et Benoit pensent que dans l'accouchement et la suite des couches, l'intervention leucocytaire, d'après les modifications qui s'observent sur l'image sanguine, est plutôt admissible dans l'hypothèse d'une agression faite aux cellules et alors passage possible des éléments constitués dans le scréta. Dans l'autre hypothèse due à la destruction des fibres musculaires utérines néo-formées, la destruction des fibres musculaires se traduirait seulement par une exagération de toutes les sécrétions et aussi par cette peptonurie fréquente dans les accouchées, ainsi que l'ont montré Fischer et Biaggio.

La leucocytose des accouchées serait plus exagérée chez les primipares: l'évolution utérine du 7^e au 8^e jour serait accompagnée d'une mononucléose; de toute façon, l'intervention leucocytaire ne paraît pas discutable et elle s'effectue de la même façon que lorsque ces cellules interviennent dans d'autres états anormaux de l'organisme.

Nous pouvons savoir, d'après nos résultats antérieurement exposés, comment interviennent les cellules à granulations azurophiles. Elles suivent la réaction des autres cellules sanguines : polynucléaires neutrophiles et mono-oxyphiles; elles augmentent par excitation des organes leucopoiétiques et parce que, hors de ces organes, la cellule mononucléaire paraît avoir une plus grande activité fonctionnelle azurophile. Un phénomène qui par sa constance et sa netteté nous paraît mériter une attention spéciale, est le suivant : les cellules à granulations azurophiles augmentent dans la circulation proportionnellement aux autres cellules, les rapports entre elles et les cellules neutrophiles restent constants, mais si cette augmentation est effectuée à cause de la prolifération de la moelle osseuse ou d'autres organes leucopoiétiques, d'autre part, nous voyons qu'un nombre proportionnel plus élevé des cellules mononucléaires porte la granulation. Nous voulons dire, que si pendant la gestation, il y a eu une cause qui a produit l'augmentation des cellules neutrophiles, cette même cause a produit l'augmentation des cellules à granulations azurophiles, elles ont répondu aux besoins de l'organisme de la même façon que les cellules neutrophiles.

Chez les femmes multipares nous trouvons que les mêmes phénomènes se produisent et pendant l'accouchement chez les primipares et les jours suivants, on voit le phénomène de régression de la réaction sanguine portant sur les cellules à granulations azurophiles, aussi bien que sur les cellules à granulations neutrophiles. Dans certains cas, 4 jours après l'accouchement, cette réaction était nulle pour les cellules

neutrophiles et l'était également pour les cellules à granulations azurophiles, chose qui se produit aussi chez la femme ayant eu plus d'un enfant. Ces faits sont d'accord avec ceux déjà observés par d'autres chercheurs, mais dans notre étude il est intéressant de faire remarquer que cela se produit aussi pour les cellules à granulations azurophiles. Chez les animaux à cellules amphi-oxyphiles nous avons pu constater les mêmes faits, ce qui prouve que, dans tous ces cas, l'intervention des cellules à granulations azurophiles se fait de la même façon que l'intervention des cellules à granulations amphi-oxyphiles. Mais si ces faits se produisent dans ces cas, chez l'enfant à la naissance et dans les périodes qui suivent jusqu'à l'âge de 10 ou 12 ans, les choses sont différentes.

Le sang fœtal et le sang de l'enfant, nous l'avons vu, offrent une image sanguine presque pareille à l'image cellulaire des organes hématopoiétiques. L'image sanguine contient des éléments jeunes comme ceux qui se trouvent dans ces organes et on voit, d'autre part, qu'à la naissance, l'image sanguine est à peu près pareille à l'image sanguine de la mère. Si l'image sanguine fœtale a été étudiée fréquemment par divers auteurs, la physiologie sanguine de l'enfant depuis sa naissance a été assez négligée. Tout ce que nous savons à ce sujet est que, chez l'enfant, il existe une inversion de l'équilibre leucocytaire ou de l'image leucocytaire, les cellules mononucléaires prédominant, argument qui est invoqué pour démontrer que les cellules mononucléaires sont des cellules plus jeunes que les cellules polynucléaires.

Chez le fœtus de lapin et de cobaye, Tchistovitsch et Jouwewitsch ont étudié la morphologie sanguine et l'influence de l'infection de la femelle pleine sur le sang fœtal. Pour ces auteurs, le sang maternel ne se mêle pas au sang fœtal dans le placenta et ils exposent les raisons anatomiques qui leur permettent de faire ces conclusions; toutefois, le passage des microbes dans le sang fœtal a été discuté et Strauss

et Chamberlain, Peroncito, Charrin, Krober, Malvez, Leubars et d'autres, se rangent à l'affirmative. Il semble que les toxines trouvent moins de difficultés à ce passage et si on prend les conclusions de l'un et l'autre de ces auteurs, il serait intéressant d'expliquer comment interviennent alors les cellules sanguines chez le fœtus. Pour cela il était nécessaire de rechercher si dans le sang fœtal il se produisait dans les conditions expérimentales que nous avons en vue, le même chimiotactisme que chez la mère ou chez l'adulte. Chez le fœtus normal du cobaye, aux derniers temps de la gestation, l'image sanguine d'après Tchistovitsch et Jouwe-witsch, montre une quantité de globules blancs par millimètre cube très pauvre, surtout pour les polynucléaires granuleux, il y a seulement prédominance des cellules lymphoïdes; les auteurs trouvent que dans l'infection maternelle, ou lorsqu'une cause quelconque chez la mère est capable de modifier cette image sanguine, les globules blancs interviennent chez la mère, puisque les modifications du sang fœtal ne sont pas appréciables et que celui-ci reste dans le même état que chez le fœtus normal. Ce qui fait penser que chez le fœtus, dans ce cas, il n'y a pas de moyens de réaction et de défense, et comme l'ont pensé ces auteurs, le fœtus dans la vie intra-utérine n'a pas besoin de cette intervention, puisque la mère peut l'accomplir. Les travaux de Devroich et Davenne donneront d'abord à penser que le placenta retenait tous les éléments figurés, tous les éléments microbiens existant dans le sang maternel étaient interceptés et que seulement passaient au fœtus les matières solubles capables de traverser le placenta. Chauveau (1888) dans ses recherches poursuivies avec la bactériodie charbonneuse ne put constater chez le fœtus, une seule bactérie après l'inoculation. Malvez (1888) poursuivant la même étude, arrivait au même résultat et ajoutait que, seulement dans le cas où le placenta présentait une lésion histologique des villosités choriales, le passage pou-

vait s'effectuer de la mère au fœtus. De nombreux savants, toutefois, observèrent le contraire : John avec les bacilles de Koch, trouve dans le foie d'un jeune veau ce bacille, Lydtin également. Merckel, Landouzy et Queyrat obtiennent les mêmes résultats. Sticz trouve chez le fœtus les spiriles de la fièvre récurrente ; Lebedoff les cocci de l'érysipèle ; Sangali, Marchand, le bacillus anthrax, faits qui paraissent démontrer que les conclusions de Broil, Davenne, Bollinger, etc., considérant le placenta comme un vrai filtre, n'étaient pas exactes. Wysokowitsch arrive à comparer le placenta aux autres membranes dites filtrantes (rein, muqueuse intestinale, etc.) perméables pour les bactéries seulement dans le cas d'une lésion histologique et pensait que le sang se débarrassait des bactéries ou des particules sanguines, en les localisant dans le foie, la rate et moelle osseuse.

Dans tous ces cas, pour l'une ou l'autre raison, le passage est possible de la mère au fœtus et plus nettement encore pour les produits solubles, donc il ne s'explique pas comment les globules blancs du sang du fœtus n'interviennent pas dans ce cas particulier, même lorsqu'il s'agit des échanges nutritifs azotés et d'autres qui s'effectuent dans le fœtus à terme.

Dans nos recherches histologiques sur le fœtus du cobaye, nous avons obtenu les mêmes résultats que d'autres auteurs et c'est le moment de faire observer l'action prédominante de la cellule à granulations azurophiles sur les autres cellules dans quelques cas et comme elle suffit à accomplir les fonctions propres du globule blanc, lorsque ces fonctions ne sont pas accomplies par d'autres cellules ; nous pouvons répéter ici les résultats que nous avons déjà exposés au sujet de l'image sanguine chez le fœtus en étudiant la morphologie de ces cellules. Nous avons vu que les cellules polynucléaires sont très rares et que le nombre total des globules blancs est notablement diminué. Nous ne nions pas que dans

la vie intra-utérine il existe naturellement moins de besoins organiques ou physiologiques qu'après la naissance et chez l'homme adulte, et nous ne nions pas non plus, d'autre part, que la mère puisse intervenir avec ses cellules sanguines dans la vie du fœtus, mais nous constatons qu'ici aussi, la cellule à granulations azurophiles est visible et qu'elle doit avoir ses fonctions propres. Nous avons trouvé des régions, une dans la circulation maternelle, l'autre dans la circulation fœtale, où les cellules amphi-oxyphiles et mono-oxyphiles étaient extrêmement rares, de 8 p. 100 à 5 p. 100, tandis que la cellule à granulations azurophiles était plus abondante comparativement, que chez le cobaye après la naissance. Nous avons trouvé que dans les cellules sanguines du tissu splénique du fœtus il y avait un nombre assez élevé de cellules à granulations azurophiles, tandis que les autres granulations étaient rares ; dans d'autres organes nous pouvons constater le contraire, les cellules qui portaient la granulation azurophile étaient rares, ainsi que dans les vaisseaux placentaires et du cordon ; il y avait à peu près de 5 à 10 p. 100 de cellules à granulations azurophiles, parfois aucune cellule mononucléaire ne présentait la granulation.

Tous ces faits nous portent à croire, en l'état actuel de nos connaissances sur la physiologie fœtale, qu'à cette période proche de la naissance, s'il fallait l'intervention des cellules sanguines pour les échanges nutritifs opérés entre la mère et le fœtus, cette intervention se ferait par la cellule mononucléaire dans sa fonction azurophile. Si nous voulons expliquer l'augmentation de ces cellules dans la rate du fœtus, peut-être la physiologie de cet organe pourra-t-elle donner un éclaircissement : si on considère cet organe comme un producteur de cellules blanches (et déjà dans une période de la vie fœtale proche de la naissance, on peut penser que dans ce tissu où l'on voit seulement des cellules

blanches, il y a une grande activité cellulaire) cela concordera avec les conclusions de Gscheidlen qui considérerait que dans la rate s'opéraient de grands processus métaboliques (production de globules blancs, destruction de globules rouges) avec celles aussi de Wysokowitsch, Guarnieri, Gollet, etc. qu'ont donné un rôle capital à la rate comme centre d'activité cellulaire. Bardas pense que toutes les données embryologiques, expérimentales, histologiques, anatomiques et pathologiques, s'accordent pour démontrer le rôle principal de la rate dans certains actes vitaux. Dans le camp adverse se trouve Kurloff qui nie tout rôle important à la rate. Pour notre part, depuis la vie intra-utérine jusqu'après la naissance et l'âge adulte, nous avons trouvé dans la rate un nombre de cellules à granulations azurophiles plus grand que dans tous les autres organes et si nous devons considérer cette granulation comme la représentation d'un état d'activité cellulaire, il nous faudra admettre que dans la rate s'opèrent les fonctions déjà constatées par quelques savants.

Nous pouvons conclure que si chez le fœtus on ne trouve pas de cellules polynucléaires en nombre suffisant pour assurer la défense de l'organisme, il existe tout de même un centre d'activité cellulaire azurophile qui paraît assurer, bien que faiblement, cette défense.

A la naissance et dans les jours suivants, jusqu'à l'âge de 10 à 12 ans, nous trouvons, surtout à la naissance, qu'il y a une activité leucocytaire semblable à celle qui s'opère chez la mère au moment de la délivrance; on voit dans les deux cas une réaction des organes hématopoiétiques identique : on constate dans les deux cas des cellules jeunes lymphoïdes, leucoblastiques et qui sont à peu près aussi bien que toutes les autres cellules, dans les mêmes proportions; mais cependant, les cellules à granulations azurophiles ne paraissent pas intervenir de la même façon et si certains actes fonctionnels sont identiques dans les deux cas, ici,

d'après l'image sanguine, ce seraient seulement les cellules à granulations neutrophiles qui interviendraient principalement dans ces actes. D'autre part, on peut voir que la présence de la granulation azurophile n'a rien à voir avec la prolifération leucopoiétique. Cependant, nous croyons que la question est d'un autre ordre et purement physiologique dans ces deux cas : chez la mère il y a une augmentation considérable de toutes les sécrétions, le travail physiologique plus actif de l'organisme, nécessite une plus grande activité de tous ces éléments cellulaires et, comme les autres cellules, la cellule polynucléaire neutrophile intervient, de même aussi la cellule mononucléaire à granulation azurophile; chez le nouveau-né ces actes fonctionnels ne sont ni aussi accusés, ni complètement semblables, il en résulte que la cellule mononucléaire montre moins d'activité azurophile. Ces deux cas sont assez instructifs pour apprécier la valeur de la cellule à granulations azurophiles dans certains états fonctionnels de l'organisme. Nous voyons que dans les deux cas où il y a différentes fonctions à un degré différent, les cellules à granulations azurophiles interviennent de la même façon; tandis que les cellules mononucléaires à granulations azurophiles se montrent en quantité pareille chez l'enfant et chez l'homme adulte, tout de même sur 100 cellules mononucléaires il en existe une moindre quantité qui présente la granulation azurophile, témoignant ainsi d'une activité cellulaire moindre ou d'un moindre besoin organique de cette activité.

Pendant l'enfance, nous voyons une période où après une diminution du nombre des cellules sanguines, il y a un accroissement considérable. Mais dans ce cas, s'il existe un nombre total de cellules à granulations azurophiles supérieur aussi, le nombre par rapport à 100 cellules mononucléaires n'est toutefois pas augmenté sensiblement et on voit que, dans ce cas, l'augmentation était due à la plus grande prolifération de ces cellules venues des organes hématopoiétiques.

A d'autres périodes de l'enfance, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles restent dans leurs proportions normales, tandis que les cellules mononucléaires ont augmenté et que les cellules à granulations neutrophiles ne paraissent pas intervenir d'une façon identique à ce qu'on observe chez l'homme adulte. Si dans tous ces cas l'intervention de la cellule sanguine n'est pas facile à expliquer, on voit clairement que la fonction de la cellule mononucléaire à granulation azurophile est une fonction à part et spéciale des autres cellules sanguines, même si elles possèdent au même titre que les autres, les fonctions générales chimiotactique et tagmotactique.

De l'ensemble de tous ces faits nous pouvons conclure, semble-t-il, que si dans ces états physiologiques les cellules à granulations neutrophiles et les cellules à granulations mono-oxyphiles ont une participation fonctionnelle; que si elles sont les principaux artisans de certains phénomènes biologiques (en transportant du matériel d'assimilation, en détruisant les matériaux inutiles ou nuisibles, etc., ou encore du fait de leurs propriétés de mobilité chimiotactique, phagocytaires et sécrétoires), les cellules à granulations azurophiles ne laissent pas d'avoir le même rôle biologique dans tous ces états physiologiques. Ce rôle, elles l'exercent d'une façon plus constante, plus précise, plus indépendante, non seulement par leurs facultés semblables à celles d'autres cellules, mais aussi grâce à une autre, spéciale, que nous continuons d'appeler fonction azurophile de la cellule mononucléaire, nous servant de ce terme, parce que cette activité ne dépend ni de la mobilité de son chimiotactisme, ni de son pouvoir phagocytaire exclusivement et que, encore qu'elle soit liée très probablement à la fonction sécrétoire, cette fonction ne se confond pas avec les autres sécrétions propres de la cellule mononucléaire ou polynucléaire. Tandis que pour la cellule polynucléaire nous pouvons voir, générale-

ment, le maximum d'activité, le summum d'intervention dans certains actes vitaux accompagnés d'une activité plus ou moins grande des organes formateurs de ces cellules, pour les cellules à granulations azurophiles l'activité se montre indépendamment de l'intervention de ces organes, dans n'importe quel tissu de l'organisme et toujours comme conséquence d'un accroissement de l'activité cellulaire.

Si dans les cas que nous venons d'étudier où il existe visiblement une réaction leucopoiétique, la cellule à granulations azurophiles intervient différemment dans l'un ou l'autre cas, cela prouve qu'elle n'est pas toujours active à cause de cette réaction hématopoiétique; dans d'autres cas où la réaction de ces organes porte sur d'autres éléments (globules rouges, hémoglobine et ses dérivés, hématoblastes, etc.), des faits semblables peuvent être constatés. Nous voyons, par exemple, que chez la femme, le nombre de globules rouges est quelque peu moindre que chez l'homme, de même aussi la quantité d'hémoglobine; chez les nouveau-nés il y a un nombre d'hématies plus élevé que chez l'adulte, de même pour l'hémoglobine, et nous voyons cependant que le nombre de cellules à granulations azurophiles ne correspond pas à cette variation. Dans certains états anémiques où le sujet est apparemment normal, ou chez les sujets intoxiqués par exemple, par les gaz asphyxiants, sujets chez lesquels le chiffre des globules rouges peut tomber jusqu'à deux millions par millimètre cube, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles se montrent en nombre à peu près normal ou en moindre quantité. Dans d'autres états anémiques où il existe une autre cause qui trouble les fonctions normales de l'organisme, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles augmentent notablement et ce que nous pouvons dire pour les globules rouges, nous pouvons le constater également pour la quantité d'hémoglobine et des hématoblastes, donc cette intervention azurophile est

complètement indépendante de l'intervention prolifératrice des organes hématopoiétiques et elle ne dérive pas exclusivement de ces organes.

Nous allons voir maintenant comment elles interviennent dans d'autres états vitaux ou quel rôle biologique jouent les cellules à granulations azurophiles, lorsque l'organisme se trouve dans ces conditions physiologiques anormales ; lorsque l'organisme lutte pour établir son équilibre normal, lorsqu'il arrive à l'établir ou au contraire, lorsqu'il succombe sans avoir pu rétablir ses fonctions normales. Nous allons voir aussi quel est le rôle biologique de ces cellules lorsque l'organisme résiste à l'action d'un agent capable de troubler son équilibre fonctionnel.

Un fait biologique indiscutable et qui de jour en jour est mieux confirmé, est la découverte par l'illustre savant, E. Metchnikoff, du rôle fonctionnel de la cellule sanguine dans tous ces cas et aussi celui d'autres cellules des différents tissus ; il est indiscutable que cette cellule joue, dans la défense de l'organisme, un rôle actif contre les poisons, toxines et microbes, bien que depuis plus de 23 ans, depuis cette découverte, on discute encore les processus de cette intervention cellulaire. Toutes ces discussions, du reste, dérivent principalement des divergences de résultats qu'on obtient dans des cas semblables. En faisant le résumé de toutes les théories émises à ce propos, nous pouvons voir qu'il y en a deux qui restent comme base pour l'explication de la défense de l'organisme par les cellules sanguines ; ce sont la théorie phagocytaire de Metchnikoff et la théorie des alexines de Buschner, toutes deux admettant en principe, que si le leucocyte est capable, généralement, de jouer un rôle actif dans tous ces états vitaux, dans d'autres il reste insuffisant. Pour Metchnikoff, les globules blancs dans la défense de l'organisme, agissent non seulement contre l'agent nocif (microbes), mais aussi contre sa toxine. Schattenfroh, le

premier, puis Schneider, Musch, Zeissler, Hossler, ainsi qu'un certain nombre de savants, la plupart de l'école de Pasteur, ont considéré que la principale arme de défense de l'organisme est la cellule blanche, par les agents qui prennent naissance d'elle, et non, comme le pensait Baumgarten, des substances humorales. Adoptant la même théorie que Schattenfroh, Peterson et ses principaux élèves voyaient dans les corps des leucocytes vivants ou morts, des substances qu'ils appelaient endolysines, substances capables de détruire les agents pathogènes; Gruber, Futacchi, etc., attribuaient la fonction bactéricide, non pas à la cellule vivante elle-même, mais à la substance qu'elle contient. Metchnikoff, au contraire, n'accepte l'action du globule blanc que d'après son activité vitale.

Une autre question est encore en discussion : celle de l'action du globule blanc sur les toxines et de son rôle dans la formation des substances antitoxiques. Ehrlich ne croyait pas, comme Metchnikoff, que les leucocytes absorbaient la toxine et qu'ils étaient la cause de l'immunité naturelle contre ces toxines, mais il estimait que les toxines bactériennes étaient seulement fixées par la cellule sur lesquelles elles exerçaient une action destructive, fait que les expériences de Wassermann, en constatant que la substance cérébrale et la substance médullaire neutralisaient la toxine tétanique, paraissent appuyer. Malgré cela, Peterson démontrait que les macrophages du lapin neutralisaient le poison tétanique, et Metchnikoff, d'après de nombreuses expériences, arrive à conclure que les éléments leucocytaires sont capables d'absorber cette toxine. Plus tard, Breugel, Kitasato et même Wassermann avec des extraits de thymus de veau, Stenström avec des leucocytes de cobaye et de rat, constatent que ces cellules ont le même pouvoir, mais ne neutralisent pas la toxine diphtérique. Kobzareno, dernièrement, en cherchant la véracité de tous ces faits, c'est-à-dire la possibilité pour les leucocytes

de fixer la toxine diphtérique et tétanique, trouve que les cellules du cheval possèdent la propriété de neutraliser les poisons diphtériques, propriété due à l'activité vitale de la cellule, mais qu'elles ne sont capables ni d'absorber, ni de neutraliser le poison tétanique; les macrophages possédant, par contre, ces propriétés. Nous devons ajouter que Metchnikoff voyait dans les grandes cellules mononucléaires (cellules monocytaires) comme étant les seules cellules phagocytaires, chez les animaux inférieurs et chez les animaux supérieurs, capables de détruire les cellules affaiblies et isolées et exceptionnellement capables aussi de lutter contre les microbes (maladie chronique); tandis qu'il voyait dans les cellules polynucléaires, des cellules plus capables de transporter des matériaux d'assimilation ou de désassimilation, de détruire aussi les poisons, les toxines et les microbes. Il concluait dans sa conférence de Stocholm (14 mai 1909) que tout ce qui est capable de fortifier la phagocytose et de stimuler l'activité cellulaire, augmente en même temps la résistance de l'organisme contre les maladies infectieuses; l'état d'immunité était caractérisé par l'intensité du processus phagocytaire lorsque la maladie est déclarée, une phagocytose très active était de bon pronostic, car elle conduisait à une guérison en favorisant la destruction et l'élimination des substances nocives d'origine pathologique....

Dans tous ces actes, deux facteurs devaient se manifester: l'augmentation du nombre des leucocytes et l'augmentation de la suractivité phagocytaire, chose qui pouvait se constater par les différentes expériences faites dans cet ordre. Cantacuzène, Oppel, Popoff avec l'opium, Massart et Bordel avec le chloroforme, Vincent, Gabritschewsky avec la quinine, Nocart et Roux, Vaillant avec l'acide lactique, en diminuant le chimiotactisme positif et l'activité phagocytaire, annulaient l'immunité jusqu'à l'élimination de ces substances. Au contraire avec d'autres substances telles que des prépara-

tions iodées, le nucléate de soude, la mycolysine et certaines substances colloïdales qui activaient la leucocytose et l'action phagocytaire, d'autres auteurs réalisaient une plus grande résistance de l'organisme.

D'après ce que ces savants nous disent du rôle de la cellule polynucléaire et mononucléaire dans ces états vitaux, voyons quel est, dans le même cas, le rôle biologique de la cellule à granulations azurophiles ou plus correctement, quel est le rôle de la cellule mononucléaire qui présente cette granulation.

Dans la littérature de la granulation azurophile nous avons trouvé seulement quelques observations qui, outre qu'elles n'ont pas été faites expérimentalement, ne nous donnent que des renseignements incomplets pouvant se rapporter aux différents états vitaux de l'organisme. Mandolfo (1914) trouvait que dans la rougeole il y avait une grande augmentation de cellules azurophiles, d'après le chiffre de 20 à 22 p. 100 qu'il avait constaté à l'état normal, considérant toute azurophilie supérieure à 30 p. 100 comme anormale. Dans la pneumonie il trouvait une augmentation de 53 p. 100 qui disparaissait avec la guérison; dans la tuberculose, la fièvre typhoïde et dans d'autres maladies, il trouvait des chiffres variables, desquels il concluait qu'on ne pouvait tirer aucune conclusion clinique. Francisco Rodano et Delaporta, étudiant l'apparition de la granulation azurophile dans certains états pathologiques, pour chercher à s'expliquer sa signification, notaient à cette époque (1914) qu'on savait seulement constater une multiplication des cellules à granulations azurophiles dans la chlorose avec leucémie chronique lymphatique, et qu'on avait pensé à la possibilité d'un appoint au diagnostic de la rougeole par l'augmentation des cellules à granulations azurophiles dans le sang; les auteurs constatent que, dans 124 cas examinés, ils trouvent 6 cas de rougeole dont 5 avec une augmentation de lymphocytes azuro-

philes, de 33 p. 100 dans des cas de pneumonie, 86, 14 p. 100 montrant l'augmentation considérable et une fois la fièvre disparue, le chiffre revenant à la normale. Dans l'anémie ils constatent un nombre moins élevé et l'augmentation seulement lorsqu'elle est en rapport avec une tuberculose. De ce fait les auteurs concluaient que l'azurophilie était liée à l'action toxique du milieu, ce qui prouvait qu'elle était due à une activité des cellules lymphatiques.

D'après toutes nos observations et tous nos faits expérimentaux, nous ne pouvons pas conclure sur tous les points de la même façon que ces auteurs, et nous regrettons que ce soient les seuls faits de ce genre que nous connaissions depuis la découverte de la granulation azurophile.

Comme nous l'avons répété dans tout le cours de notre étude, les chiffres des cellules à granulations azurophiles que nous avons trouvés chez l'homme normal ont été les mêmes que ceux trouvés par presque tous ceux qui se sont occupés de la question : Michaelis et Wolff, Pappenheim, Ferrata, Hynek, Klein, Rieux, Aubertin et Chabanier, Kardos, Hertz, Negreiros Rinaldi, etc., c'est-à-dire que sur 100 cellules mononucléaires un tiers portait la granulation (30 à 36).

Aucune autre indication n'a été donnée de la répartition de la cellule à granulations azurophiles en dehors de celle que nous avons citée, tandis que nous avons trouvé le chiffre normal comme constant et les divers écarts qu'on peut constater en différents sujets normaux. D'autre part, nous avons constaté également chez l'enfant depuis la naissance jusqu'à l'âge de douze ans, que le nombre de cellules à granulations azurophiles était, pour 100 cellules mononucléaires de 17 à 25 p. 100 (comme moyenne 21 p. 100); chez la femme, dans la période de gestation et après l'accouchement de 41 à 52 p. 100, excepté au moment de la délivrance où le nombre est exceptionnellement élevé (72 p. 100).

D'autre part, nous avons constaté aussi le chiffre chez les animaux tels que le cobaye, le lapin, la souris blanche et la grenouille et il nous semble inutile de répéter ces résultats.

Nous croyons que la cellule mononucléaire, au moment où elle présente la granulation azurophile, est une cellule d'une activité telle, que tout agent toxique, microbien ou d'autre ordre, capable d'augmenter ou de diminuer cette activité, soit sécrétoire ou chimiotactique, la fait augmenter ou diminuer dans le sang circulant ou dans n'importe quel autre tissu. D'après nos nombreuses recherches, nous avons vu que cette sensibilité est révélée par l'augmentation du nombre de ces cellules au-dessus du chiffre normal; rapporté à 100 mononucléaires lorsqu'il dépasse de 6 p. 100 ou par une diminution de 4 ou 5 p. 100 au-dessous, en prenant comme type normal le chiffre de 33 p. 100.

Tout ce que nous allons traiter maintenant a été contrôlé par de nombreuses expériences et de nombreux cas d'observation, presque toutes ont déjà été données par nous et nous croyons qu'il serait inutile de nous étendre encore sur ces exemples déjà connus.

Commençons donc par voir comment se comporte la cellule à granulations azurophiles lorsque l'organisme est envahi par un agent pathogène et que la lutte défensive de l'organisme commence à s'établir. Nous serons forcés de recourir à certains cas dans lesquels l'intervention leucocytaire est hors de doute et dans lesquels ont déjà été établies, comme une loi, les différentes phases par lesquelles passe la réaction leucocytaire; puis à d'autres cas dans lesquels ces phases ne paraissent pas être en relation ou en accord avec les faits.

En prenant comme exemple le cas de pneumonie, de coqueluche, scarlatine, rhumatisme aigu, tuberculose aiguë, diphthérie et d'autres que nous dirons plus tard, nous connaissons déjà le rôle de défense joué par les cellules sanguines, surtout par les polynucléaires et nous savons que ce rôle est

indéniable d'après les faits expérimentaux. Dans ce cas, il existe une activité marquée de la cellule neutrophile : augmentation de nombre de ces cellules, augmentation proportionnelle de la phagocytose. La cellule mononucléaire paraît, au même moment, n'avoir aucun rôle, au moins dans la période aiguë de ces maladies, et il est généralement admis que toute l'activité est alors du côté des cellules neutrophiles. Toutefois, nous avons pu constater que la cellule mononucléaire est, elle aussi, dans un état d'activité fonctionnelle analogue à celui de la cellule à granulations neutrophiles; les cellules mononucléaires le montrent par leurs granulations azurophiles; ces cellules augmentent à cette période dépassant le chiffre (par millimètre cube) de 150 sur la normale, augmentation due, non pas à la plus grande activité des organes leucopoïétiques, mais l'apparition la plus fréquente de la granulation azurophile dans les cellules mononucléaires préexistantes, c'est-à-dire que même si le nombre des cellules mononucléaires est proportionnellement diminué du fait de l'augmentation des cellules polynucléaires; il y a toujours plus de 40 p. 100 de ces cellules qui portent la granulation azurophile. Cela prouve que dans ce cas et au même instant, la cellule à granulation azurophile intervient dans la lutte de l'organisme de la même façon que la cellule à granulations neutrophiles. Nous pouvons constater, d'autre part, que toutes les variétés de cellules mononucléaires, excepté les microlymphocytes, interviennent de la même façon et, d'autre part, s'il se présente des cellules jeunes des organes hématopoïétiques, un fait que nous devons signaler est, que beaucoup de ces dernières cellules ne présentent pas la granulation; ce qui prouve qu'elle n'est pas seulement formée dans ces organes.

Si nous étudions divers états pathologiques aigus, autres que ceux signalés plus haut, tels que la fièvre typhoïde, la syphilis secondaire et primaire, le paludisme aigu où,

comme antérieurement, un agent microbien vient troubler la fonction normale de l'organisme, soit par lui-même, soit par ces toxines, nous voyons que la cellule sanguine joue encore un rôle biologique dans la défense vitale, mais d'une façon moins nette et d'une façon qui ne montre pas les mêmes phases que dans d'autres états anormaux, chose qui a donné lieu à des doutes sur son rôle biologique. Dans la fièvre typhoïde, l'action de l'agent pathogène est indéniable sur le sang et plus tard sur d'autres tissus et nous voyons qu'il paraît que la cellule sanguine n'intervient pas de la même façon que dans d'autres états semblables. Halla, Sadler, Coblanché, Von Lumbeck, Sörenson, Rieder, Hayem, ont trouvé que dans ce cas n'existe pas de leucocytose; Stiénon, Dominici, ont trouvé expérimentalement, au contraire, que l'intervention leucocytaire se ferait de la même façon que dans les autres maladies microbiennes.

D'après nos observations nous avons pu constater ce que suit : chez des sujets de 14 à 17 ans, les uns dans le premier septenaire de la maladie, les autres dans la période d'état, la formule leucocytaire ainsi que le nombre total des globules blancs par millimètre cube, ne paraît pas déceler une activité plus grande de ces cellules qu'à l'état normal.

Wassermann en cherchant la véracité des faits constatés par Pfeiffer, Hémond, lesquels affirmaient que (les organes hémapoïétiques, ganglions, moelle, rate, produisaient des anticorps éberthiens; Ladisla, Deusch, concluent de ces expériences que le sérum sanguin, vers le 4^e ou 5^e jour possède une action antityphique ayant son maximum au 12^e jour, tandis que cette action est faible dans le foie, les reins, les capsules surréniales et l'épiploon (bien que le liquide péritonéal présente un pouvoir égal à celui du sérum sanguin) (après le sérum sanguin, la moelle osseuse et la rate) tout cela les fait penser, aux auteurs précédents, qu'ils se formaient dans le sang même. Bourmont et Barbaroux établis-

sent qu'il y a hypoleucocytose, même lorsqu'il y a un pourcentage de 80 p. 100 de polynucléaires. De cette façon il est difficile d'expliquer en réalité l'action de la cellule sanguine dans la fièvre typhoïde, même s'il y a des produits antityphiques dans le sang et en permanence. Au contraire la formule leucocytaire sans changements notables, montre plutôt une leucocytose négative.

On voit clairement que les cellules neutrophiles ne paraissent pas intervenir à ce moment de la défense de l'organisme, il semble plutôt que c'est la cellule mononucléaire qui joue le rôle principal, soit par son pouvoir phagocytaire, bien que faible sur ce bacille, soit par ses produits de sécrétion. Nous voyons que, si les cellules polynucléaires sont dans une proportion de 80 p. 100 par millimètre cube, elles se trouvent notablement diminuées, tandis que les cellules mononucléaires restent dans leurs proportions normales ou lorsqu'elles atteignent un chiffre relatif de 50 p. 100, elles sont aussi en quantité inférieure à la normale par millimètre cube. On pourrait penser que les cellules sanguines, polynucléaires neutrophiles et mononucléaires, seront augmentées et montreront leur plus grande activité dans d'autres tissus lésés par le bacille d'Eberth, mais cet argument serait contraire aux faits, car il est prouvé et connu que les bacilles existent dans le sang périphérique (ou leurs toxines) et que dans le sang existent des produits antiéberthiens. Pendant que tout cela se passe du côté de ces cellules, nous voyons dans toutes nos observations, que la cellule à granulations azurophiles montre qu'en réalité il existe une activité et une intervention de la cellule sanguine. Nous avons pu constater que l'augmentation du nombre de ces cellules était constante depuis le commencement de la maladie et même après la convalescence; ces cellules, contrairement aux cellules neutrophiles et aux cellules à granulations mono-oxiphiles qui disparaissent complètement du sang pendant la maladie, aug-

mentent relativement et même par millimètre cube. Cette augmentation nous devons signaler qu'elle ne se fait pas toujours par diminution des autres cellules, puisque dans le cas où celles-ci restent dans les proportions normales ou à peu près, les cellules à granulations azurophiles sont toujours augmentées de nombre, c'est-à-dire qu'il y a un nombre plus grand de cellules mononucléaires avec cette granulation. Ce ne sont pas seulement les cellules monocytaires qui sont en plus grand nombre porteuses de granulations azurophiles, ce sont aussi les cellules lymphocytaires ; il y a donc des faits pour affirmer qu'en réalité la cellule à granulations azurophiles joue un rôle prépondérant dans la défense de l'organisme.

Nous avons pu trouver des faits identiques dans d'autres états anormaux, à images sanguines semblables ou semblables à celles des premiers cas cités et nous allons voir maintenant ce qui se passe lorsqu'un agent microbien attaque l'organisme en produisant des phénomènes d'un autre ordre et en exerçant pendant longtemps son action nocive. Prenons par exemple la syphilis, la lèpre, le paludisme et la bilharziose. Dans le premier cas on peut constater (fréquemment avant la période secondaire ou avant toute manifestation externe, (Betances, *Journal de praticiens* 1916) qu'il y a un produit dans le sang, un anticorps résultant d'une action active sécrétoire, physiologique de la cellule sanguine (Artus).

Nous voyons que les cellules polynucléaires neutrophiles, même si elles montrent une activité plus grande que dans les cas que nous venons de citer, ne sauraient prouver que c'est à elles qu'on doit la plus active fonction de réaction ou de défense de l'organisme ; dans la syphilis, surtout à la

(1) Des organes hématopoiétiques (Muttermilch) ; produit nouvellement formé pour la défense de l'organisme ou en existant même à l'état normal dans certains organes par une excitation énergique, infectieuse, de l'activité de ces organes et des éléments cellulaires (mononucléaires) passent dans le sang (Cantacuzène).

2^e période, il y a leucocytose et neutrophilie modérées et on voit cependant que les cellules mononucléaires à granulations azurophiles sont augmentées notablement. Nous trouvons presque constamment 42 p. 100 et plus de 1.000 par millimètre cube et cette augmentation n'est pas due exclusivement à l'augmentation du pourcentage de ces cellules par réaction des organes hématopoiétiques. Si nous prenons ce même état pathologique à d'autres périodes, telles que la période primaire, la période tertiaire ou dans des cas déjà en voie de guérison, où la formule sanguine en ce qui concerne les cellules polynucléaires est encore moins anormale, nous constatons toujours l'augmentation des cellules à granulations azurophiles.

Dans la lèpre on doit supposer que l'organisme lutte constamment contre l'élément pathogène qui trouble ses fonctions normales et sa constitution histologique. Pour certains auteurs, l'organisme dans ce cas mettra en activité les cellules qui sont capables d'agir contre de telles substances spécialement, et d'après les théories émises, les cellules neutrophiles agiront sur certains éléments seulement et les cellules monocytaires macrophages sur d'autres ; les lymphocytes sur les agents lymphotactiques, tels que les bacilles de Koch, tréponème de Schaudinn, bacille de Hansen, actinomycose ; c'est-à-dire que les polynucléaires seront actifs contre les neucloprotéides toxiques et excités à la protéolyse des albumonoïdes ; les lymphocytes attirés par les lipoides et excités à la lypolyse (Pappenheim). Toutefois, les faits ne paraissent pas confirmer que les cellules à granulations neutrophiles agissent dans un cas aussi bien que dans l'autre. Dans la lèpre, nous pouvons voir que des phénomènes différents peuvent se produire, d'après les cas observés par nous. Chez les nègres atteints de cette maladie, il semble que la plus grande activité se manifeste du côté de la cellule mononucléaire et de la cellule mono-oxyphile et chez

les blancs il semble qu'il n'existe aucune activité, ni de la part de ces dernières cellules, ni de la part des cellules neutrophiles. Beaucoup d'hématologistes ont trouvé qu'il existe toujours, dans ce cas, une mono-oxyphilie plus ou moins considérable, d'autres n'ont pas trouvé cette mono-oxyphilie et lorsqu'ils l'ont constatée, l'ont attribuée à d'autres causes (parasitisme intestinal). Nous avons pu constater qu'en réalité, lorsque la monooxyphilie existait, il s'agissait des sujets parasités (chez les nègres); autrement nous avons trouvé une mono-oxyphilie normale ou très peu exagérée. En tout cas, nous avons pu constater que les cellules à granulations azurophiles paraissent intervenir de la même façon dans cette lutte de l'organisme, puisqu'elles se montrent en nombre supérieur à la normale, tant relativement que par millimètre cube; nous pouvons constater également, d'après ces cas, que si parfois la cellule à granulation azurophile ne correspond pas au rôle biologique de la cellule à granulation neutrophile, elle ne correspond pas non plus à celui de la granulation mono-oxyphile, et que cette fonction azurophile de la cellule est une fonction indépendante des autres fonctions de la cellule mononucléaire, laquelle joue un rôle plus important dans certains phénomènes vitaux, tel que dans la défense de l'organisme.

Si nous regardons maintenant un cas anormal produit par l'hématozoaire de Laveran ou par la bilharzia hématoïde, où l'on attribue à la cellule mononucléaire la plus grande activité dans la destruction de ces parasites (dans la bilharzia il existerait même un éosinotactisme spécial), nous voyons des faits contraires du côté de la granulation azurophile. D'après Metchnikoff, l'organisme se défend contre l'hématozoaire par les macrophages de la rate; Kelsch, Dionisis, Bastianelli, Hayem, Ehrlich, Eichorn et la plupart des observateurs ont constaté la mononucléose, ce qui confirme que ces cellules sont celles qui prennent la plus grande part dans la lutte

contre les parasites ; Laveran et Thiroux constatent que dans les cellules sanguines de la rate il n'y a pas de grande phagocytose des hématozoaires et que ces parasites pourront vivre dans cet organe pendant longtemps, le phénomène de phagocytose se voyant seulement par les produits pigmentaires dérivés de la cellule sanguine ou des hématozoaires. Vincent trouve qu'au début du frisson il y a une augmentation des globules blancs, diminution des mono-oxyphiles et des grandes cellules mononucléaires, et l'auteur considère que cela s'explique parce que ces cellules sont les phagocytes des hématozoaires du paludisme et des pigments malariques, que les glandes lymphatiques, le foie, et la rate, retiendront alors au passage, en débarrassant de cette façon le sang. De cette façon cet auteur ne voit pas seulement les grandes cellules monocytaires, mais aussi les lymphocytaires comme doués d'un pouvoir phagocytaire dans le paludisme ; la forme en croissant du parasite n'aurait pas d'action attractive sur les leucocytes. D'autre part, Golgi (1886) croit que les hématozoaires peuvent être phagocytés vivants, bien que cette constatation soit difficile à faire.

Dans la bilharziose, nous n'avons pas beaucoup de renseignements, nous savons seulement qu'il y a une augmentation des cellules à granulations mono-oxyphiles. Voyons maintenant comment interviennent en ces cas les cellules à granulations azurophiles.

Dans la période des frissons, lorsque les hématozoaires sont présents dans les hématies, nous avons trouvé effectivement une augmentation des cellules polynucléaires neutrophiles, une disparition complète des cellules à granulations mono-oxyphiles, et aussi une grande diminution des cellules mononucléaires monocytaires. Les cellules à granulations azurophiles, dans ce cas, étaient presque disparues du sang et seulement un cinquième des cellules mononucléaires la contenait ; par millimètre cube le chiffre était toujours

autour de 400 plus ou moins. Nous nous demandons si, dans ce cas, la cellule à granulations azurophiles n'aurait pas un chimiotactisme négatif pour les hématozoaires ou si c'est qu'elle est indifférente à sa présence ou que peut-être, ainsi que les grands mononucléaires, d'après l'opinion de Vincent, elle aura un pouvoir phagocytaire accru et aura passé vivement aux organes hématopoiétiques.

Dans ce cas, un examen de ces organes réglerait la question, mais nous croyons improbable que les cellules à granulations azurophiles étaient disparues pour cette cause et non par l'indifférence qu'elles peuvent montrer vis-à-vis des hématozoaires lorsqu'elles sont dans les hématies et ne peuvent montrer aucune action sur les cellules mononucléaires. Nous pensons que cette cellule ne montre pas un plus grand degré d'activité et la granulation azurophile ne se présente pas, parce que l'hématozoaire intraglobulaire n'agit pas sur la cellule mononucléaire. Les deux hypothèses sont acceptables. Nous constatons cela parce que dans le cas du paludisme chronique, où existe un nombre très bas de cellules mononucléaires dans le sang (bien que proportionnellement elles soient en nombre supérieur à la cellule polynucléaire) nous voyons qu'un nombre supérieur à la normale présente la granulation azurophile, et cette réaction, nous nous l'expliquons contre les produits de désintégration des cellules sanguines rouges ou des hématozoaires, qui se trouvent libres dans le sang ou dans certains organes. Dans ce cas ce ne sont pas les cellules monocytaires principalement qui montrent la granulation azurophile, et on peut constater que les cellules lymphocytaires à granulations, se trouvent dans une proportion très augmentée de la normale et qui pourtant ne correspondent pas à une plus grande activité des organes leucopoiétiques ou du pouvoir phagocytaire des grands mononucléaires, mais seulement à la fonction spéciale ou sécrétoire azurophile.

Dans la bilharziore nous trouvons quelque chose de semblable. Dans les cas observés par nous il s'agissait d'un parasite qui, depuis longtemps, avait envahi l'organisme et était implanté dans les tissus vésicaux; il y avait dans le sang, dans tous ces cas, une mono-oxyphilie très supérieure à la normale, il y avait neutropénie et augmentation des cellules mononucléaires portant surtout sur les grandes cellules monocytaires; dans quelques cas nous trouvâmes aussi la preuve de la réaction hématopoiétique par la présence de cellules jeunes, leucoblastiques, non complètement développées. Les cellules à granulations azurophiles, dans tous les cas observés, paraissaient n'intervenir en aucune façon contre les parasites, il y avait dans tous les cas un nombre égal à la normale, tant relativement que totalement. Cela nous semble démontrer que, non seulement l'activité azurophile n'existait pas pour ces parasites, mais qu'aussi elle n'était pas liée à l'action phagocytaire parce que, comme dans le cas du paludisme, le nombre de cellules macrophages était augmenté, soit dans le sang ou près des tissus où se trouvent les parasites, alors les cellules à granulations azurophiles ne montraient aucune variation. Il nous semble donc que ces parasites, ainsi que les hématozoaires de Laveran, ainsi que quelques parasites intestinaux n'ont aucune influence sur les cellules à granulations azurophiles.

Donc, le rôle biologique de la cellule mononucléaire à granulations azurophiles, par sa fonction sécrétoire azurophile ou active, dans la défense de l'organisme contre les agents microbiens autres que ceux que nous venons de citer, est indiscutable, indépendante de l'activité d'autres cellules et parfois plus intense.

Nous devons voir maintenant si cette même activité se manifeste aussi dans des cas où l'organisme doit réagir contre d'autres causes encore indéterminées, mais néanmoins manifestes. Nous examinerons, à ce sujet, quelques cas de

maladies chroniques, maladies de la peau, etc., états histologiques anormaux tels que cancers, lymphosarcomatose, leucémie, pithiriasis et d'autres, dont les causes ont été bien déterminées : syphilis chronique, tuberculose chronique, etc.

Dans tous ces cas (en exceptant les tumeurs malignes, quelques états leucémiques où la réaction cellulaire se fait plutôt dans la région où la lésion se manifeste) toutes les cellules sanguines ne paraissent pas intervenir directement, excepté les cellules mono-oxyphiles, qui paraissent dans tous ces cas, d'après la quantité qu'on en trouve dans le sang, obéir à des influences d'ordre chimiotactique, parfois de nature réactionnelle qui ne sont pas encore éclaircis complètement, mais déjà par les travaux d'Audibert, Mesnil, Weinberg et Seguin, Copzarenko, etc., on commence à comprendre qu'elle est due au rôle biologique de la cellule mono-oxyphile, qui est semblable à celle qui peut avoir d'autres cellules sanguines.

D'après quelques exemples donnés dans nos tableaux, nous savons que les cellules à granulations azurophiles (ou les cellules mononucléaires par leur fonction azurophile) montrent aussi dans ces cas leur rôle actif réactionnaire de défense et non seulement dans le sang, mais aussi dans le tissu où existent des lésions qui se rapportent aux cas que nous traitons. Soit qu'il existe neutrophilie ou le contraire, soit qu'il existe réaction ou non des organes hématopoiétiques ou même une réaction ou non des cellules mononucléaires, les granulations azurophiles ainsi que les granulations mono-oxyphiles dans ce cas paraissent participer toujours à la défense de l'organisme. Nous voyons qu'un plus grand nombre de cellules mononucléaires, dans tous ces cas, contiennent la granulation, elles sont plus abondantes dans le sang. Les observations que nous avons relatées des dermatites polymorphes, de leucémie cutis, de cancer, de tuberculose rénale, pourront aussi confirmer que, si cette réaction se trouve manifeste dans le sang circulant ainsi que dans le tissu où la

lésion est plus manifeste, les cellules qui présentent la réaction azurophile sont autour de la lésion en plus grande abondance qu'à l'état normal de ce tissu et cette abondance ne correspond pas, comme nous avons pu le constater, à une diminution du nombre qui se trouve dans le sang et qui reste supérieur à la normale. Cela confirme, d'autre part, ce que nous avons déjà dit plusieurs fois, que la réaction azurophile n'est pas liée exclusivement au chimiotactisme, mais plutôt à une fonction spéciale propre de la cellule mononucléaire, fonction d'activité sécrétoire. Toutefois, dans d'autres cas nous devons faire observer, qu'il y a par exemple dans la leucémie myéloïde et lymphoïde, des phénomènes qui laissent penser que la cellule mononucléaire n'est pas à un degré d'activité plus grand que la normale; nous avons constaté que sur 100 cellules mononucléaires un nombre à peu près normal présente la granulation azurophile, même s'il en existe par millimètre cube une quantité considérable. En réalité tout cela est la conséquence de la prolifération surabondante des organes leucopoiétiques, mais la fonction azurophile n'est pas liée toujours à cette prolifération; il faut donc qu'il existe une autre cause qui excite la suractivité de la cellule mononucléaire. D'autre façon, nous pouvons interpréter, que la cause d'excitation fonctionnelle de la cellule existant seulement dans l'intimité de ce tissu hématopoiétique anormal, il y aura dans ces cas une hyperplasie azurophile.

Dans nos études sur la granulation azurophile nous avons maintes fois trouvé des cas où une légère réaction neutrophile correspondait à une réaction azurophile identique ou le contraire, de même de la part des cellules mono-oxyphiles, mais dans d'autres cas les réactions étaient inversement proportionnelles, ce qui porte à croire que peut-être, ainsi que la cellule mono-oxyphile (Weinberg et Seguin) la cellule azurophile réagit en remplaçant les fonctions des autres cellules, lorsqu'elles manquent.

En ajoutant un mot sur la réaction azurophile dans le cas où il y a une excitation ou une prolifération accrue des organes hématopoiétiques, nous devons rappeler que dans les cas d'anémie simple et non symptomatique, les cellules à granulations azurophiles ne montrent aucune réaction; elles n'en montrent que lorsqu'il existe un agent microbien, toxique, ou autre, capable d'exciter cette fonction cellulaire.

D'autre part, ces résultats paraissent ne pas être en discordance avec ceux qui ont été observés par quelques auteurs. On a trouvé que dans la leucémie, l'activité fonctionnelle de la cellule polynucléaire restait normale, tandis que l'activité de la cellule mononucléaire était très basse; Parvu trouve le contraire. Dans d'autres travaux, Ramon et Foy concluent à la baisse de l'activité fonctionnelle de la cellule mononucléaire seulement dans la leucémie aiguë. Dans un travail plus récent de Tchistovitch et Arinskine, on peut voir que les auteurs concluent que le pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles est resté notable, tandis que les cellules neutrophiles non mûres avaient un pouvoir faible ou presque nul; d'autre part, il semblait que le pouvoir phagocytaire dans les cellules jeunes appartient seulement aux cellules neutrophiles. De Marchio (1917) constate que dans la leucémie le pouvoir phagocytaire est diminué, mais qu'en revanche, toutes les cellules le possèdent, en exceptant seulement les lymphocytes. En conclusion, nous pouvons considérer qu'en réalité le pouvoir d'activité fonctionnelle de la cellule mononucléaire, manifestée par les granulations azurophiles, est bien diminué dans tous ces cas, d'après ce que montre le nombre de cellules qui la contiennent. Cela s'observe du reste et nous nous en sommes rendu compte, dans d'autres états leucémiques où, comme nous l'avons dit, dans d'autres états de réaction hématopoiétique où les cellules mononucléaires ne montrent pas cette activité, à moins que l'action d'un autre agent, bacillaire ou toxique, ne provoque une irritation de

l'activité cellulaire et ne détermine ainsi l'apparition de la granulation azurophile.

Si ce rôle biologique que paraît jouer si nettement la granulation azurophile dans la lutte de l'organisme contre les agents infectieux, est évident et presque constant, nous devons trouver quelques variations dans les manifestations de ce rôle biologique suivant que l'organisme soit victorieux de cette lutte ou qu'il soit vaincu.

La réaction leucocytaire dans les infections est, comme nous l'avons dit, un fait général et il a permis aux histologistes et physiologistes d'établir une loi générale de cette réaction. Il est établi que pendant l'infection ou pendant la défense de l'organisme il y a, premièrement, une phase passagère d'hypoleucocytose suivie d'une phase de leucocytose; les cellules polynucléaires augmentent de nombre; dans une autre phase l'augmentation porte sur les mononucléaires et dans une dernière phase, les éosinophiles apparaissent dans le sang en rétablissant l'équilibre leucocytaire normal au moment où l'organisme est déjà rétabli dans ses fonctions normales. L'hypoleucocytose paraît seulement être observée nettement dans les infections expérimentales, elle porte non seulement sur les cellules polynucléaires, mais aussi sur les mononucléaires, elle n'apparaît qu'au moment où arrivent au plasma sanguin certains ferments élaborés par les globules blancs (Metchnikoff). Elle se produira en présence, dans l'organisme, de certains microbes, toxines, poisons, corps inertes, etc. La cause ne paraît pas encore déterminée nettement: quelques-uns croient que l'hypoleucocytose est due à la fuite des cellules sanguines ou à leur accumulation dans certains organes, d'autres croient à la destruction de ces cellules, à l'inhibition des organes leucopoiétiques; la polynucléose neutrophile qui suit cette phase, variable d'intensité suivant la cause qui produit la réaction leucocytaire, paraît due à une réaction des organes

hématopoiétiques, elle suit la phase de mononucléose sans varier dans le cas où l'organisme doit vaincre l'infection; la mononucléose commencera à se manifester par les cellules lymphoïdes, puis par les cellules monocytaïres et lorsque l'organisme aura réagi favorablement et rétabli l'équilibre fonctionnel, alors apparaîtront les cellules mono-oxyphiles.

Comme nous l'avons dit précédemment, si le phénomène biologique qui se produit du côté de la cellule sanguine pendant cette réaction reste fort discuté depuis plus de 22 ans, c'est que cette réaction elle-même paraît varier profondément dans de nombreux cas. Dans quelques-uns la polynucléose neutrophile prévaudra toujours, dans d'autres la mononucléose et parfois la réaction éosinophile n'apparaîtra pas, même dans les cas chroniques; l'absence de mononucléose pourra s'observer même lorsque l'organisme n'arrive pas à résister à l'infection; dans d'autres cas l'hypoleucocytose et la polynucléose initiales paraîtront peu manifestes ou apparaîtront la première sans la seconde (ce qui s'explique par l'action toxique paralysant les centres leucopoiétiques de telle façon qu'ils deviennent incapables de fournir les éléments de défense) mais dans d'autres cas, on pourra voir que même avec cette réaction de défense et avec une phase de neutrophilie intense, l'organisme finit parfois par succomber. Tous ces faits certains ont fourni des arguments aux adversaires de la théorie phagocytaire, et de l'incertitude sur cette question sont nées de nombreuses recherches pour jeter une lumière dans l'un ou l'autre sens.

En ce qui concerne la cellule à granulations azurophiles, nous avons vu, d'après nos observations et de nombreuses expériences, qu'il est impossible de nier sa participation au phénomène de réaction cellulaire; nous avons vu que l'hypérazurophilie se produit toujours en présence d'un agent microbien, toxine, ou poison quelconque capable de modifier

la normalité fonctionnelle de l'organisme; qu'elle apparaît même si les modifications du type général de la leucocytose se produisent et qu'elle est bien liée à un acte fonctionnel de la cellule mononucléaire, indépendant de sa mobilité, de son pouvoir phagocytaire. Nous allons voir si cette réaction continue à se produire avec la même netteté lorsque l'organisme revient à son état normal ou lorsqu'il est vaincu par l'action de l'agent nocif. Nous envisagerons d'abord quelques exemples, déjà présentés, d'observation chez l'homme, puis d'autres cas expérimentaux, en choisissant des exemples dans lesquels l'agent toxique est bien déterminé et la réaction des cellules sanguines bien définie. Nous parlerons de la pneumonie, de la fièvre typhoïde, de la rougeole, de la coqueluche, de la diphtérie, de l'azotémie, du cancer.

Chez l'homme qui présente une infection pneumococcique, il y a, de suite, une réaction de l'organisme ou des cellules sanguines qui se manifeste par l'augmentation des cellules neutrophiles; la polynucléose neutrophile s'installe et une fois que l'organisme commence à se rétablir dans ses fonctions normales apparaît la mononucléose puis l'éosinophilie et le nombre des cellules sanguines revient à la normale. Dans ce cas, les cellules à granulations azurophiles suivent cette évolution, seulement elles persistent en plus grand nombre dans le sang, même après que l'éosinophilie s'est établie; elles continuent pendant quelque temps en plus grand nombre dans le sang, comme s'il existait encore quelques restes de produits toxiques et ce n'est que quelque temps après que l'organisme est complètement revenu à son état normal, que la réaction des cellules à granulations azurophiles se termine.

Dans la fièvre typhoïde, dans la rougeole, dans la coqueluche et dans la diphtérie, la réaction de la cellule azurophile se manifeste nettement dès le commencement de l'infection et est permanente, même après que l'organisme est apparem-

ment revenu à son état normal; elle persiste encore après l'apparition de la mono-oxyphilie. S'il est vrai que son intensité n'est pas toujours aussi grande que l'organisme est au plus fort de la lutte, elle dépasse cependant le chiffre normal, comme on pourra le voir dans le tableau n° XXIV. Cette réaction azurophile n'est pas aussi inconstante ou incertaine que la réaction des cellules neutrophiles; la cellule à granulation azurophile manifeste une réaction alors que les cellules neutrophiles dans ce cas n'accusent pas avec certitude cette réaction; elle répond à toute excitation de la fonction cellulaire sanguine et montre nettement son rôle biologique dans tous les cas, tandis que les autres cellules se montrent indifférentes.

Si les faits expérimentaux, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, ont pu établir catégoriquement que dans la défense de l'organisme les cellules neutrophiles et monoxiphiles jouissent de ce pouvoir réactionnel, ces faits n'ont pas établi le processus de cette réaction; est-ce mobilité phagocytaire? ou est-ce sécrétion de produits antitoxiques? D'autre part, on ne s'explique pas pourquoi dans certains états chroniques où l'agent séjourne encore dans l'organisme (par exemple dans la lèpre, dans la syphilis, la tuberculose chronique et d'autres), la cellule neutrophile ne montre pas son intervention ou sa réaction biologique. Toutefois, dans tous ces cas, nous avons pu constater que la cellule mononucléaire, par ses granulations azurophiles, paraît jouer le même rôle biologique et continue à montrer son rôle actif tant que la cause primordiale existe. D'un autre côté, il est douteux que dans les cas où l'organisme périt, la cellule à granulation neutrophile joue un rôle prépondérant malgré son augmentation considérable et cela n'est pas d'accord avec les faits établis par quelques auteurs. Dans les états agoniques et chez des sujets présentant un épithélioma, une tuberculose rénale, une grande azotémie, etc., nous avons trouvé une réaction neu-

trophile considérable, une prolifération des organes leucopoiétiques et une disparition complète des cellules mono-oxyphyles. On a pensé que cette neutrophilie répond à une plus grande intoxication de l'organisme; d'autres auteurs, dans des cas expérimentaux, ont trouvé que cette neutrophilie n'existe pas. En ce qui concerne la cellule à granulations mono-oxyphiles, sa disparition à ce moment est plus d'accord avec les opinions données par les physiologistes, seulement que dans les cas chroniques ne s'expliquerait pas la présence abondante des cellules éosinophiles dans le sang.

Alors que des doutes nombreux se posent au sujet de la réaction leucocytaire dans tous ces cas, nous voyons que les cellules à granulations azurophiles jouent toujours dans les cas chroniques leur rôle biologique; elles montrent qu'il existe un agent qui excite la fonction de la cellule mononucléaire et dans les cas agoniques nous trouvons qu'il y a une diminution des cellules à granulations azurophiles par millimètre cube et même un nombre inférieur à la normale par rapport à 100 cellules mononucléaires.

Dans ce cas, la granulation azurophile nous montre que la cellule mononucléaire est impuissante à défendre l'organisme, fait qui ne se trouve pas démontré dans la réaction de la cellule à granulations neutrophiles.

Tous ces faits peuvent être constatés plus nettement encore dans les intoxications expérimentales et on peut voir toutes les phases par lesquelles passe cette réaction azurophile. Dans tous ces cas, comme nous l'avons dit, cette réaction est plus constante, plus précise, plus nette et plus concordante avec la théorie leucocytaire et elle peut servir d'argument en faveur de cette réaction de défense, même aussi dans le cas où l'organisme est vaincu par l'agent pathogène, par la toxine ou par le poison. Lorsque nous avons injecté à des cobayes des toxines diphtériques ou des doses toxiques d'arsenic, ou des bacilles de Koch, nous avons constaté tou-

TABLEAU

POURCENTAGE RAPPORTÉ A 100 MONONUCLÉAIRES	MICROLYM- PHOCYTES		MÉSOLYM- PHOCYTES	
	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME	1 ^{re} FORME	2 ^e FORME
	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0
Pneumonie 39° (adulte).	1-11	8-20	0-1	18-8
— après convalescence.	0-5	3-20	0-4	11-22
Fièvre typhoïde. 2 septenan (14 ans).	3-10	10-7		33-6
— convalescence.	1-7	7-16	2-2	28-15
Rougeole. Début.	1-6	5-12	0-2	23-19
— Période intermédiaire.	5-21	8-10		15-10
— Convalescence.	1-9	1-12	0-1	11-21
Coqueluche. (Période aigue.				
— Convalescence.	0-11	1-14	0-1	13-18
Diphtérie. Avant le traitement antitoxique.	0-6	11-21	0-2	16-8
— Convalescence.	1-8	3-20	0-4	14-10
Lymphosarcomatose (quelques mois de maladie).	0-5	0-9	1-6	20-14
— Plus avancé.	0-8	3-9	1-8	34-12
— Quelques jours avant la mort.	1-7	0-9	0-4	18-1
Azotémie (1 gr. 50) par tubercul. rénal.	1-6	8-12		14-7
— — Période agonique.	0-4	6-14	1-0	15-10
— — 8 jours avant la mort.	0-5	0-11	0-11	13-29
— — (Période agonique).	0-12	0-12	0-0	3-3
Epithélioma vésical — —	1-9	3-18	0-4	6-22
— — ulcéré.	5-145	7-517	1-2	16-512
— — (Agonique).	0-6	3-7	0-1	
Apparemment normal. (24 h. avant la mort subite): (cancer vésical).				
	1-13	6-17	0-1	9-18 8-20

MONOCYTES		INDIFFÉRENCIÉS	CELLULES JEUNES							GLOBULES BLANCS PAR M/M ³
1 ^{re} FORME	2 ^e FORME									
ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ-0	ζ 0/0	0 0/0	ζ 100	ζ M/M ³	ε 0/0	α et γ 0/0	
3-2	16-2	1-2	0-4	7.28	7.28	50	1014	85.40	0.00	14.000
2-10	18-3	0-2		41.02	21.56	34	826	64.50	2.5	7.500
7-3	2-3	3-2	0-1	21.08	15.25	58	1391	63.63	0.0	6.600
4-4	10-0	0-1	1-1	29.41	26.09	53	1263	43.33	1.11	4.300
9-2	8-0	3-6	1-3	13.67	13.67	50	1271	72.60	0.0	9.300
1-4	9-6	4-4	0-3	32.27	44.62	42	1290	21.53	1.52	4.000
6-6	11-5	2-7	0-7	14.62	34.42	32	1023	43.38	10.52	7.000
5-4	20-3	3-2	0-5	11.29	15.61	42	1129	72.22	0.79	10.000
				16.16	32.82	33	1131	49.55	1.45	7.000
3-3	19-2	1-3	2-3	16.05	15.10	52	1605	68.20	0.00	10.000
4-3	22-3	1-4	0-3	20.40	24.94	45	1632	52.22	2.30	8.000
1-3	14-8	0-4	12-3	13.47	14.58	48	673	62.92	8.99	5.000
1-2	7-4	5-2	1-3	8.71	17.42	50	871	73.25	9.25	10.000
10-1	13-3	0-14	6-7	4.06	4.41	48	812	89.66	1.79	20.000
5-4	20-9	2-1	2-9	6.05	5.62	52	1089	87.80	0.40	18.000
2-2	6-11	0-3	8-18	2.02	3.30	38	444	94.10	0.00	22.000
1-3	15-3	3-5	10-1	8.56	18.23	32	770	71.85	1.33	9.000
3-0	30-13	1-0	6-6	3.49	3.09	53	877	93.70	0.06	22.000
2-2	10-1	1-5	4-12	4.71	12.78	27	895	82.48	1.00	19.000
2-51	65-0	5-56	5-75	10.68	13.49	45	1068	74.58	0.18	10.000
0-8	8-15	0-15	6-4	3.44	9.78	26	682	86.75	0.00	20.000
3-2	11-8	1-7	0-2	6.49	15.21	30	532	76.95	1.29	8.200

jours les mêmes faits : dans la réaction de la cellule à granulations azurophiles contre des poisons arsénicaux, nous avons pu voir les différentes phases par lesquelles passe successivement la réaction azurophile; elles sont plus marquées et plus constantes que les phases par lesquelles passent les autres cellules sanguines et nous avons déjà dit que l'inconstance qu'on peut observer dans des cas expérimentaux avec l'arsenic, tient à l'inégalité de résistance que présentent divers animaux à cet agent et à la différence du temps d'élimination; toutefois nous voyons que, lorsque l'organisme résiste à des doses toxiques, il se produit une première phase de réaction dans laquelle les cellules à granulations azurophiles diminuent dans le sang avec les cellules neutrophiles; quant aux cellules mono-oxyphiles dans cette phase, elles sont diminuées en totalité, c'est-à-dire par millimètre cube de sang et dans leurs proportions relatives. A cette phase, une autre fait suite, dans laquelle les cellules à granulations azurophiles se montrent en plus grande proportion dans le sang et cette phase accompagne aussi la réaction leucopoïétique qui se porte surtout sur les cellules neutrophiles. Cette phase de réaction continue, après celle des cellules neutrophiles plus abondamment et ses proportions sont supérieures; à cette phase correspond aussi l'augmentation du nombre de cellules à granulations azurophiles. Une nouvelle phase se produit 12 heures après l'injection du poison, par diminution des cellules sanguines le chiffre observé tombe quelque peu au-dessous du chiffre primitif et cette diminution porte sur les cellules neutrophiles; en même temps, les cellules à granulations azurophiles sont à leur chiffre maximum et plus nettement encore, on voit, 24 ou 48 heures après, lorsque toute réaction de la cellule sanguine paraît finir, les cellules mononucléaires montrer encore leur état de réaction d'après ces granulations. Lorsque la quantité de poison est plus forte et que l'organisme doit lutter plus inten-

sivement contre lui, nous pouvons voir, d'après les exemples que nous avons donnés, que tandis que les cellules à granulations neutrophiles montrent à peu près le même état réactionnel, les cellules à granulations azurophiles présentent des phases différentes : 3 heures après l'injection, lorsque la réaction neutrophile est la plus accentuée, les cellules à granulations azurophiles disparaissent presque complètement du sang, même, si la quantité de cellules mononucléaires reste invariable; après cette période, ce sont les cellules à granulations azurophiles qui augmentent progressivement depuis la 6^e heure pour atteindre leur maximum au bout de 48 heures et elles restent en plus grand nombre tandis que les autres cellules reviennent à leurs proportions presque normales. Finalement, on voit qu'en augmentant la dose de poison injecté, la cellule à granulations azurophiles ne laisse pas un seul moment de se montrer plus nombreuse dans le sang, tant que l'action toxique persiste. Lorsque la cellule mononucléaire est incapable de réagir ou de défendre l'organisme, nous voyons le même phénomène que nous avons vu chez l'homme dans les états agoniques, où le nombre de cellules à granulations neutrophiles augmente considérablement, tandis que le nombre de cellules à granulations azurophiles baisse progressivement dans sa quantité totale et il y a aussi un certain nombre de cellules mononucléaires de moins qui portent cette granulation. Toutes ces modifications de la réaction azurophile dans le sang, sont constatables aussi dans d'autres tissus et dans le liquide péritonéal.

Voyons maintenant si ces mêmes phases s'observent lorsque c'est un produit non-toxique qui provoque la réaction leucocytaire. Si nous prenons les exemples obtenus après l'ingestion d'iodure de potassium, nous voyons toutes les phases de la réaction leucocytaire qui se présentent aux différents moments du prélèvement du sang, c'est-à-dire au commencement de l'élimination de la substance, au maximum

de l'élimination et après l'élimination complète. Nous voyons ainsi que la réaction neutrophile se montre immédiatement au commencement de l'élimination : le nombre de globules blancs augmente presque du double et cette augmentation est permanente jusqu'à l'élimination complète de la substance ingérée.

Les cellules à granulations monoxyphiles passent à peu près par les mêmes phases; les cellules à granulations azurophiles augmentent au commencement de l'élimination de la même façon que les cellules neutrophiles et cette augmentation dépend d'un nombre plus grand des cellules mononucléaires qui portent cette granulation. Au moment de l'élimination maximum, la neutrophilie restant la même ou presque, les cellules à granulations azurophiles diminuent notablement; ces faits sont constants dans tous les cas que nous avons observés. On peut en déduire que la granulation azurophile montre une réaction plus nette et plus constante dans cette phase que les autres cellules et on peut trouver une explication de ces faits d'après l'action de la substance ingérée, aussi de ces éliminations. Les expériences que nous avons faites sur la grenouille nous ont confirmé tous ces phénomènes; chez cet animal, la cellule à granulations neutrophiles n'existant pas, dans tous les organes nous avons pu constater une augmentation des cellules à granulations azurophiles, augmentation qui se fait dans les organes mêmes sans provenir du sang. Aussitôt que l'élimination d'iodure de potassium est complète, nous avons constaté, chez tous les sujets examinés, que le nombre des cellules à granulations azurophiles est revenu à peu près à la normale. Si dans quelques-uns de nos cas représentés dans notre tableau, ces modifications de la réaction azurophile n'ont pas été semblables, la cause en a été due à ce qu'un agent toxique a continué à exciter la réaction azurophile.

En expérimentant la toxine diphtérique, en injectant diffé-

rentes unités toxiques, nous avons obtenu des résultats très nets.

Nous connaissons toutes les discussions suscitées par les travaux sur la réaction leucocytaire consécutive à l'action de la toxine diphtérique : il semble qu'en réalité cette réaction s'écarte dans ce cas, comme dans plusieurs autres, de ses phases habituelles. Nous avons constaté que la cellule neutrophile, dans nos expériences, a augmenté considérablement dans le sang et s'est montrée impuissante dans la défense de l'organisme, cela ne nous a pas surpris parce que, comme nous l'avons dit déjà, dans tous les cas mortels nous avons constaté la neutrophilie; toutefois, dans nos observations, nous ne pouvons pas être aussi concluants que Nicolas et Courmont, parce que même, malgré l'augmentation des cellules neutrophiles, c'est-à-dire la grande prolifération des organes hématopoïétiques, avant la mort il y eu une légère diminution, mais le nombre a toujours été supérieur à la normale. Avec une dose toxique nous avons vu que la réaction neutrophile a commencé trois quarts d'heure après l'injection, en augmentant continuellement et progressivement jusqu'à la mort; les cellules mono-oxyphiles, au contraire, ont diminué jusqu'à disparaître complètement avant la mort. Ainsi, les cellules à granulations azurophiles, comme dans tous les cas d'intoxication mortelle, augmentant au commencement, comme toutes les autres cellules, cette augmentation dure pendant quelques heures, puis la réaction azurophile commence à baisser en même temps que la mono-oxyphilie et, au seuil de la mort de l'animal, les cellules à granulations azurophiles sont en nombre très inférieur à la normale.

Tous ces faits sont donc constants, aussi bien lorsqu'il s'agit d'agents toxiques minéraux que quand il s'agit d'agents toxiques microbiens, de microbes, et on peut voir, par tous les exemples que nous avons donnés dans nos différents

tableaux, le bien-fondé de tous ces faits. Une remarque que nous devons ajouter est la suivante : dans l'intoxication par la toxine diphtérique, lorsque l'animal est immunisé, la réaction azurophile est très manifeste et immédiatement après l'injection de l'antitoxine ; et, si l'on peut voir de légères diminutions du nombre de ces cellules, toujours elles restent supérieures au chiffre normal et par rapport aux cellules mononucléaires elles augmentent progressivement et restent longtemps dans cette phase.

Immunité. — Si la granulation azurophile représente un état d'activité de la cellule mononucléaire dans la défense de l'organisme contre les microbes et leurs toxines, elle doit avoir aussi un rapport avec l'immunité, au moins en ce qui concerne l'immunité provoquée. Si nous admettons que dans les cas d'intoxication par la toxine diphtérique, après injection de sérum antitoxique les cellules à granulations azurophiles augmentent en nombre jusqu'à la guérison ; si nous pensons, d'autre part, qu'après l'injection de ce même sérum immunisant, le même phénomène se montre bien que dans une période plus éloignée, on peut affirmer la réalité du rapport supposé. Nous pouvons voir aussi qu'en présence dans l'organisme de substances qui diminuent sa résistance et qui sont capables d'abolir l'immunité, les cellules à granulations azurophiles se trouvent moins abondantes dans le sang. Nous avons pu constater d'autre part, que dans les cas où un agent toxique confère une immunité réelle, la cellule à granulations azurophiles reste aussi pendant longtemps augmentée de nombre dans le sang, toutefois tous ces phénomènes sont très difficiles à expliquer et nous n'avons pas voulu approfondir cette question.

Interprétation du phénomène de l'azurophilie.

Dans les faits physiologiques de l'intervention de la cellule sanguine dans certains actes vitaux, nous devons considérer premièrement le mécanisme de cette intervention et les différentes phases qu'elle présente; deuxièmement, le processus fonctionnel qui s'opère dans la cellule sanguine.

Au cours de certains actes vitaux le phénomène de la leucocytose avec ses différentes phases semble indiscutable, bien que cette leucocytose ne puisse pas expliquer comme une loi générale dans tous les cas, le rôle des leucocytes dans la défense de l'organisme. Nous voyons que fréquemment la cellule neutrophile augmente de nombre dans le sang ou dans d'autres tissus, lorsqu'il existe un agent microbien, une toxine ou autre produit qui envahit l'organisme et, lorsque la cause disparaît, le nombre de cellules neutrophiles revient à son état normal. Parfois cette réaction neutrophile ne s'effectue pas, bien qu'il s'agisse de cas identiques ou semblables; dans les cas où persiste plus longtemps l'agent nocif, dans les maladies chroniques par exemple, cette réaction ne se manifeste pas non plus. D'autre part nous voyons le rôle biologique, dans ces mêmes cas, des cellules à granulations mono-oxyphiles et que leur rôle biologique n'a pas d'explication dans d'autres cas. Nous prenons la cellule mononucléaire, celle qui ne montre pas de granulations et on ne voit pas toujours non plus comment elles interviennent dans quelques autres cas.

Dans toutes les manifestations réactionnelles de ces cellules, on a pensé que la diminution du nombre provient d'une destruction immédiate de ces cellules ou d'une migration dans d'autres tissus de l'organisme, par chémo-tactisme négatif; peut-être, comme l'ont pensé plusieurs auteurs, dans le premier cas y aurait-il inhibition des organes hémato-

poïétiques. Dans l'augmentation du nombre de ces cellules le contraire se passerait, excitation de ces organes en vue de la réparation des cellules détruites, ou chimiotactisme positif de ces cellules, lesquelles arriveront à détruire l'agent étranger qui envahit l'organisme. D'une façon ou de l'autre serait expliqué le mécanisme de la leucocytose en général.

Passons maintenant à la deuxième question : quel est le phénomène physiologique qui s'opère dans ces cellules ? Comme nous l'avons déjà dit, cette question est encore loin d'être définitivement éclaircie. Si dans de nombreux cas les cellules neutrophiles, mono-oxyphiles et mononucléaires, interviennent par leur fonction phagocytaire, dans d'autres cas il semble plus acceptable qu'elles interviennent dans la défense de l'organisme ou dans quelques autres différents actes vitaux, par leurs fonctions sécrétoires, par les produits qu'elles élaborent.

Si nous nous rapportons à la granulation azurophile dans les cellules mononucléaires, nous voyons clairement que le fait de son augmentation ou de sa diminution dans le sang ou dans d'autres tissus, est plus concordant avec le phénomène de l'intervention de la cellule sanguine ou d'autres cellules dans ces différents actes vitaux de l'organisme. Nous avons vu qu'elle augmente de nombre dans le sang, lorsqu'un agent quelconque est capable d'activer ou d'exciter la vitalité cellulaire ou de provoquer une activité de ces fonctions et qu'elle reste à ce chiffre élevé aussi longtemps que persiste la cause qui a provoqué cette réaction ; ce phénomène est constant, égal, dans tous les cas. Nous avons vu que la cellule à granulations azurophiles diminue de nombre ou reste invariable, lorsqu'au contraire, l'agent étranger qui a envahi l'organisme est un agent arrêtant ou diminuant l'activité vitale ou fonctionnelle de la cellule sanguine ou autre, lorsque ces cellules ne peuvent plus exercer leurs fonctions, en un mot lorsqu'elles vont périr.

Le mécanisme par lequel ces réactions s'effectuent si constamment et nettement, nous ne pouvons pas l'expliquer de la même façon qu'on a voulu le faire pour les autres cellules sanguines. D'après nos observations et nos faits expérimentaux, si la cellule à granulations azurophiles diminue de nombre ou, plus correctement, si un nombre inférieur à la normale de cellules mononucléaires présente ces granulations, cela n'est aucunement dû à la destruction de ces cellules, d'après les faits constatés à cette phase par examen du sang ou d'autres tissus. Ce n'est pas non plus qu'elle soit due à l'inhibition des organes hématopoïétiques, car, au contraire, fréquemment nous avons trouvé à ce moment augmentation et présence des cellules jeunes neutrophiles ou même mononucléaires sans granulations dans le sang ou dans d'autres tissus et enfin si elles peuvent diminuer fréquemment par chimiotactisme négatif, cela ne se produit pas toujours, comme on peut le constater lorsque le même nombre de cellules sanguines est resté dans le sang ou dans d'autres tissus.

Si nous voulons expliquer le mécanisme de cette augmentation active qui est aussi nette, les mêmes questions peuvent se poser lorsqu'on pensera qu'elle est due à une prolifération des organes hématopoïétiques ; peut-être cela s'expliquerait-il plus souvent, mais pas toujours par un chimiotactisme positif. L'explication de ce mécanisme nous la trouvons plus en accord avec les faits observés sur les deux points suivants : dans la diminution, par chimiotactisme négatif, disparition des granulations dans les cellules mononucléaires ou inhibition de cette cellule ; dans l'augmentation, par chimiotactisme positif, parfois prolifération cellulaire, mais principalement et presque toujours par activité fonctionnelle sécrétoire, spéciale, de la cellule mononucléaire et apparition des granulations azurophiles. Il nous semble, nous le répétons, que cette explication est tout à fait concordante avec les faits

expérimentaux et nos observations et qu'on peut en constater le bien-fondé dans tous les exemples que nous avons donnés antérieurement et où l'on peut voir l'une ou l'autre phase.

Si nous voulons maintenant expliquer l'acte fonctionnel qui s'élabore dans ces cellules, nous ne pouvons pas l'expliquer non plus de la même façon que pour les cellules à granulations neutrophiles; les cellules à granulations azurophiles sont bien capables de phagocyter et d'avoir un chimiotactisme positif et négatif, elles sont capables aussi d'avoir une fonction sécrétoire, mais ce n'est pas une fonction spéciale à ces cellules, c'est une fonction commune à toutes. La granulation azurophile nous fait penser que les cellules mononucléaires où elle se trouve, sont le siège d'une fonction spéciale liée sans doute à tous les phénomènes vitaux de la cellule et spécialement à un phénomène d'excitation fonctionnelle sécrétoire. Il serait difficile de préciser lequel de ces phénomènes est le premier à paraître et lequel est prépondérant, mais d'après les faits expérimentaux, il nous semble que la réponse la plus proche de la vérité serait que la présence de la granulation azurophile est la conséquence d'une activité vitale ou fonctionnelle ou plutôt sécrétoire de la cellule mononucléaire, par une excitation quelconque, et que sa diminution est le résultat d'une dissolution et disparition de la granulation et d'une inhibition consécutive de la cellule.

Nous le répétons encore une fois; les faits expérimentaux, des observations d'un autre genre ne nous permettent pas de penser autrement: voyez les résultats après l'action exercée sur les cellules par la quinine, la morphine, le chloroforme ou les gaz asphyxiants X; voyez aussi les résultats après action de certains microbes, de certaines toxines, de l'arsenic, (néoarséno-benzol) des préparations iodées, etc., de la pilocarpine et l'adrénaline.

La granulation azurophile, ou les cellules qui contiennent cette granulation, sont des cellules dans un état d'activité

fonctionnelle spéciale, plutôt sécrétoire et elles peuvent jouir de toutes les autres fonctions propres à la cellule, elles jouent un rôle biologique, elles interviennent dans beaucoup d'actes vitaux de l'organisme de la même façon que les autres cellules sanguines, neutrophiles et monoxyphiles, elles jouent ce rôle plus constamment, plus nettement que les autres cellules, elles remplacent parfois les autres cellules dans l'intervention à laquelle elles devaient participer; elles s'effectue chez l'homme et même chez des animaux chez lesquels les granulations neutrophiles n'existent pas, aussi bien dans les tissus sanguins que dans d'autres tissus quelconques et cela traduit la plus grande activité vitale ou fonctionnelle de la cellule mononucléaire; elle est plus abondante, lorsque la plus petite excitation vitale ou fonctionnelle se produit sur elle, sa diminution n'est pas toujours la conséquence de l'état d'inhibition des organes hématopoïétiques (action indirecte) plus fréquemment à cause de l'état d'irritation ou d'inhibition de la même cellule (action directe).

Pour terminer avec cette partie de notre étude physiologique, nous répétons, que si la cellule à granulations azurophiles, par son degré de vitalité et son activité fonctionnelle intervient dans différents actes vitaux de l'organisme de l'homme et des animaux, de même que d'autres cellules sanguines, elle a encore une autre fonction spéciale que ne possèdent pas ces cellules : la fonction azurophile, qui doit aussi remplir un rôle autre que nous n'avons pas encore déterminé, mais qui est peut-être le principal dans le phénomène de la défense, de l'immunité et autres actes de l'organisme. Par sa présence dans tous les autres tissus (rate, ganglions, moëlle osseuse, foie, reins, peau, etc.), elle confirme ce qui a été constaté par de nombreux savants, que les cellules de ces autres organes ont une activité fonctionnelle réelle, qu'elles interviennent au même titre que les cellules sanguines dans certains actes vitaux, soit par action phago-

cytaire, soit par des produits de sécrétion ou produits élaborés, tels que ferments, diastase ou autres.

Les faits histologiques et histochimiques que nous avons pu établir pour différencier la granulation azurophile des autres granulations leucocytaires, des faits physiologiques peuvent établir aussi leurs différences, quelque soit leur rôle physiologique. La granulation azurophile nous dit la capacité vitale de la cellule mononucléaire, son degré fonctionnel, même l'état de vitalité de tout l'organisme, chose que ne nous dit pas la granulation neutrophile, ni la mono-oxyphile, monobasophile, ni une autre quelconque.

CHAPITRE VII

NATURE DE LA CELLULE A GRANULATION AZUROPHILE

Au cours de notre étude nous avons parlé généralement de la cellule à granulation azurophile comme s'il s'agissait d'une cellule spéciale qui porte cette granulation, mais il nous semble qu'on a dû comprendre qu'il nous est généralement impossible de parler de la granulation azurophile sans comprendre la cellule que contient cette granulation. A propos surtout des différents rapports et des variations numériques, on aura compris peut-être qu'il s'agissait parfois du nombre des granulations contenues dans chaque cellule, chose qui est hors de nos intentions, puisque d'après ce que nous avons dit au commencement, le nombre de ces granulations est toujours presque régulier dans les mêmes variétés de cellules et que dans une même cellule elles s'y rencontrent au nombre de 1 à 50 plus ou moins.

Il s'agit maintenant de savoir si les cellules qui présentent cette granulation diffèrent de celles qui, bien que de la même espèce morphologique et génétique, du même âge et du même degré de développement, ne les présentent pas.

Depuis la découverte de la granulation azurophilè il y a encore des hématologistes qui considèrent qu'elle annule la classification qu'Erlich avait donné des cellules sanguines en granulocytes et à agranulocytes, puisqu'on voit que les cellules mononucléaires présentent aussi des granulations.

Nous avons vu que bien qu'un nombre presque constant de cellules mononucléaires du sang portent cette granulation et que celle-ci ne se trouve que dans les cellules à un seul noyau, sa présence n'est liée en aucune façon à la structure histologique de la cellule ni à son degré de développement, comme il arrive pour la cellule polynucléaire avec ces granulations neutrophiles, ampho-oxyphiles ou mono-oxyphiles. D'autre part, une cellule mononucléaire développée, qui à certains moments ne présente pas de granulation azurophile, peut plus tard en présenter ; nous avons vu également que la cellule mononucléaire dans son premier état de développement peut présenter la granulation azurophile, tandis que la granulation neutrophile, la granulation mono-oxyphile, apparaissent après certains états de l'évolution de ces cellules qui vont se définir définitivement comme cellules polynucléaires. La granulation azurophile ne peut pas non plus nous indiquer l'évolution morphologique de la cellule où elle se présente, elle ne peut pas nous indiquer non plus, si la cellule mononucléaire d'origine, lymphoïdocyte, où elle se trouve parfois, sera plus tard cellule microlymphocytaire ou monocytaire, avec granulation azurophile ou non.

Dans les organes hématopoïétiques on peut bien se rendre compte jusqu'à un certain point des cellules qui vont devenir cellules polynucléaires neutrophiles ou mono-oxyphiles et même basophiles, cela n'arrive pas avec les cellules qui contiennent la granulation azurophile ; dans la prolifération de ces organes nous savons aussi qu'il y aura une augmentation de cellules neutrophiles ou oxyphiles dans le sang, mais nous ne savons absolument pas s'il va y avoir une augmentation de cellules à granulation azurophile, puisque nous savons bien que la présence de la granulation azurophile n'est pas liée à cet état fonctionnel de la moelle, même s'il doit se produire une prolifération du côté des cellules mononucléaires.

De cette façon d'abord, il est bien net que la granulation

azurophile ne peut pas être considérée comme une granulation vraie identique aux granulations des cellules polynucléaires. Par conséquent, la cellule mononucléaire à granulation azurophile, si elle est d'abord une cellule qui ne diffère pas dans son origine des autres cellules sanguines, dans un degré plus avancé de leur évolution, diffère nettement des cellules polynucléaires, aussi bien par ces granulations, donc, la cellule à granulation azurophile n'est pas un granulocyte au sens propre du mot.

Nous allons voir maintenant si elle diffère des autres cellules mononucléaires de la même série qui ne portent pas cette granulation, ou si elle diffère d'après son origine lymphatique ou myéloïde.

Les opinions émises par différents hématologistes à propos de la cellule à granulation azurophile ou particulièrement de cette granulation, ont été nombreuses et assez intéressantes. Pour Pappenheim et ses élèves la granulation grossière rouge violet semble appartenir aux cellules myélocytaires, les granulations azurophiles rouge vif aux cellules lymphocytaires et aussi aux lymphoïdocytes. Pour les partisans de la doctrine dualiste, la granulation azurophile serait propre seulement aux cellules lymphocytaires et l'autre granulation monocyttaire serait une granulation neutrophile ou une granulation spéciale propre à ces cellules, elle sera azurophile facultativement, mais non spécifiquement. Dans ces deux opinions on voit la préoccupation d'avoir une base pour appuyer l'origine et l'évolution qu'on a voulu attribuer à la cellule sanguine, suivant que l'auteur est uniciste ou dualiste.

Avec une technique appropriée qui puisse permettre d'établir une différence purement histologique de la cellule sanguine, nous avons pu nous convaincre que la granulation azurophile n'est pas propre ni visible exclusivement dans les cellules lymphocytaires, ni dans les cellules monocytaires, qu'il s'agisse du développement dans le sens lym-

phatique ou myéloïde; nous avons pu constater qu'elle se voit aussi bien dans un lymphocyte que dans un vrai monocyte du sang normal ou anormal et que toutes ces cellules peuvent présenter déjà une granulation rouge vif comme une granulation violet rouge mat, indistinctement. La granulation azurophile nous avons pu la constater et nous n'avons pas pu établir de différence, aussi bien dans les lymphocytes que dans les monocytes de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques et non seulement dans ces cellules, mais aussi dans d'autres tissus où on ne pourra pas penser qu'elles vont évoluer dans un sens lymphocytaire ou myélocytaire.

Si nous avons trouvé que la granulation azurophile n'est pas propre exclusivement à une espèce cellulaire quelconque, mononucléaire, nous avons trouvé aussi qu'elle n'est pas spéciale ou propre à une variété quelconque de lymphocytes ou de monocytes appartenant aux cellules lymphoïdes ou myéloïdes. Nous avons eu soin dans notre étude de faire la classification morphologique la plus stricte possible, d'après tous les détails morphologiques et structuraux du noyau et du cytoplasme, et on peut voir par nos tableaux et d'après notre classification, qu'aussi bien dans l'une ou l'autre variété cellulaire, la granulation azurophile peut être visible.

D'après tout cela on peut conclure que morphologiquement les cellules à granulation azurophile ne diffèrent pas des autres cellules mononucléaires: on ne peut pas dire que c'est une cellule jeune ou âgée, d'après la granulation, ou que c'est une cellule d'origine lymphatique ou myéloïde, et pas davantage si elle appartient à tel ou tel tissu de l'organisme.

Pourquoi alors des cellules de même origine et de même forme, tout à fait identiques, portent-elles les unes la granulation et les autres pas? Si nous devons attribuer certaines formes et structures cellulaires à certains états fonctionnels

de la cellule, ce qui est à notre avis très plausible, d'après les diverses opinions d'éminents physiologistes, il paraîtra que la granulation azurophile est plutôt propre à un de ces états fonctionnels, c'est-à-dire à ces états morphologiques de la cellule dans certain degré d'activité fonctionnelle. Mais même ainsi, nous voyons que d'après la morphologie nucléaire et cytoplasmique, on ne peut pas comprendre comment il y a des cellules qui ne portent pas cette granulation. Aucune technique ne nous a permis de mettre en évidence des différences morphologiques ou structurales plus intimes du noyau ou du cytoplasme; peut-être de cette façon aurait-on pu trouver une différence, mais si nous nous rapportons aux faits physiologiques et à la façon dont se produit la granulation azurophile, nous serons obligés d'accepter que ces cellules qui ne portent pas les granulations, tout en étant identiques morphologiquement et parfois physiologiquement à celles qui les portent, ou l'ont portée et sont dans un état d'inhibition passagère.

Plus hypothétiquement, la formation de la granulation azurophile est peut-être fonction de la nécessité pour l'organisme de maintenir un équilibre moléculaire fixe de certains éléments, ou peut-être cette formation obéit-elle à une loi constante de sécrétion cellulaire. En tous cas la cellule mononucléaire qui porte la granulation azurophile n'est pas morphologiquement différente des autres cellules mononucléaires; elle est seulement physiologiquement différente parce qu'elle est dans un état d'activité fonctionnelle sécrétoire, probablement, ou fonctionnelle azurophile spéciale.

Il nous faut ajouter toutefois un mot sur la cellule qu'on trouve dans le sang au cours de la leucémie myéloïde chronique et qui porte une granulation azurophile grossière, abondante et presque noirâtre. Cette granulation est la seule propre à ces cellules ou à ces états leucémiques et nous n'avons trouvé pareilles granulations dans les cellules de la

même espèce (promyélocytes) dans la moelle osseuse. Nous n'avons pas trouvé dans d'autre sang anormal ces promyélocytes avec cette granulation et c'est pour cela que nous avons considéré cette granulation comme une granulation atypique et exclusivement propre aux promyélocytes qu'on voit dans le sang de la leucémie myéloïde. Peut-être s'agit-il, dans ce cas, d'une activité croissante de la cellule promyélocytaire qui doit remplir la fonction azurophile et sa transformation ou son évolution vers la cellule neutrophile, en tous cas cela ne se constate que dans ces états leucémiques. Nous avons pensé d'autre part, que puisque nous ne trouvons ni chez l'homme ni chez les animaux que nous avons utilisés dans nos expériences, à l'état normal ou anormal, ni dans le sang, ni dans les organes hématopoiétiques, ou dans d'autres tissus, des cellules promyélocytaires avec cette granulation, que peut-être il s'agirait dans la leucémie myéloïde, en plus des raisons que nous avons données, de la production d'une plus grande quantité de substance azurophile.

Enfin il nous paraît que la nature de la cellule à granulation azurophile est la même en apparence que celle des autres cellules mononucléaires de la même morphologie; que la granulation azurophile ne paraît pas servir à distinguer l'origine ou l'espèce de la cellule qui la contient et qu'elle ne peut pas non plus nous dire l'évolution finale de la cellule jeune mononucléaire, non plus que son âge; il nous semble enfin qu'au lieu d'appeler ces cellules à granulations azurophiles, elles devaient être appelées cellules à fonction azurophile.

Origine et nature de la granulation azurophile. — Trois questions se posent d'abord dans cette étude : 1° A quelle époque de la vie commence à se présenter la granulation azurophile; 2° Dans quels organes se présente-t-elle d'abord; et 3° Dans quelle partie de la cellule prend-elle origine. Dans le noyau ou dans le cytoplasme? Quelle est sa constitution intime?

Si quelques auteurs nous ont parlé de l'origine cellulaire de la granulation azurophile, ils ne nous ont pas dit à quel moment de la vie elle apparaît ou dans quel tissu en premier lieu. Dans toutes les études de la cellule à granulation azurophile nous trouvons qu'elle se présente dans les cellules originaires ou primordiales, lymphocytes de Pappenheim, déjà dans le sang ou dans les organes hématopoïétiques; nous avons voulu chercher si dans l'origine plus élémentaire de ces cellules, celle de la granulation peut s'y produire, tout cela sans dire d'ailleurs l'origine embryologique de la cellule.

Pendant la période embryonnaire, où existent déjà les cellules qui vont se différencier d'après Maximow, Ferrata, et Pappenheim, dans le sens hémoglobique ou leucocytaire, on pourra penser que la granulation azurophile peut se trouver dans ces cellules puisqu'elle se trouve déjà à une période du développement fœtal dans les cellules primitives sanguines.

L'examen d'un embryon de cobaye de 4 à 6 millimètres n'est pas facile (ne serait-ce que par la difficulté d'avoir des embryons à cette période). Nous avons pu examiner une seule fois les cellules primitives de cet embryon et nous n'avons jamais pu constater aucune trace de granulation azurophile.

Ces cellules à cytoplasme fortement basophile, à noyau clair, pauvre en chromatine, grandes, tantôt avec un cytoplasme large, tantôt avec un cytoplasme étroit, ne laissent pas voir une granulation quelconque. Nous ne croyons pas que la visibilité de la granulation azurophile soit masquée par la forte basophilie du cytoplasme, parce que dans des cellules primitives originaires de la moelle osseuse, après la naissance ou même à une période proche de la naissance, avec une forte basophilie, nous avons pu constater la granulation azurophile et la seule différence morphologique que nous ayons trouvée entre ces cellules dans ces différents

moments, a été dans les noyaux; dans les cas où les noyaux étaient très pauvres en chromatine et étaient contenus dans un cytoplasme fortement basophile, très exceptionnellement nous avons trouvé la granulation azurophile; à notre avis ces cellules seraient des cellules qui se développeraient dans le sens hémoglobique.

De cette façon donc, dans ces phases que Ferrata considère en ce qui concerne la formation des cellules sanguines comme phases promégaloblastiques, la granulation azurophile n'est pas encore constituée, d'après nos observations. Dans les périodes embryonnaires suivantes, il nous a été impossible de faire des observations, nous ne savons pas si pendant ces périodes la granulation azurophile a commencé à être visible; toutefois il est possible qu'on puisse en trouver dans ces périodes embryonnaires, dans une phase hématopoiétique, où on rencontre des cellules semblables à celles qu'on voit à une période antérieure et d'autres plus différenciées dans le sens *érytoblastique*, déjà lorsque le tissu hépatique a commencé à prendre des fonctions hématopoiétiques, puisque déjà des cellules avec des granulations basophiles commencent à apparaître.

Les examens embryologiques qui ont été plus difficiles à réaliser dans notre étude, nous ont décidé à chercher à une période pré-foetale, c'est-à-dire la dernière de la vie embryonnaire. Sur des embryons de cobaye de plus de 3 centimètres (qui correspondent d'après Retterer à une vie intra-utérine de plus de 30 jours) nous avons fait nos examens sur des cellules du tissu du pli inguinal et sur des cellules des tissus hépatiques et splénique, où on trouve déjà de vraies cellules lymphatiques. Nous avons pu constater les cellules décrites par Retterer, cellules unicellulaires à protoplasme achromophile où se distingue nettement un hyloplasme achromophile qui est compris dans un réticule coloré. Dans ce tissu réticulé où se trouvent des cellules lymphocytaires, ou

plutôt lymphoïdocytaires primitives, nous avons trouvé, dans une seule cellule, une granulation azurophile. Dans d'autres cellules à protoplasme plus large avec forte basophilie, les granulations azurophiles étaient plus facilement trouvables. C'étaient des granulations de la même forme et de la même teinte que les autres granulations trouvées après la naissance. Dans les cellules du tissu hépatique nous n'avons trouvé aucune granulation azurophile, même dans la rate, où commencent à paraître des cellules qui semblent se différencier dans le sens des cellules oxyphiles, nous n'avons trouvé que très rarement une ou deux granulations.

A une période plus avancée, déjà fœtale définie, où sont constituées presque définitivement tous les tissus organiques, deux jours avant la naissance, nous avons trouvé la granulation azurophile (voir notre étude histologique). Nous répétons ici que cette granulation a été trouvée très facilement dans les cellules du tissu splénique, lymphocytes et monocytes, plus abondamment que dans d'autres tissus. Nous n'avons rencontré ni la forme ni l'abondance de la granulation azurophile trouvée par Negreires Rinaldi dans les magacaryocytes de la vie fœtale, nous avons toujours trouvé deux ou trois granulations dans ces cellules, identiques à toutes les autres granulations azurophiles. D'après les résultats de nos recherches nous ne pouvons pas fixer avec précision la période où commence à paraître la granulation azurophile, mais il nous semble que son apparition commence dès la formation de la cellule blanche leucocytaire, avant même le premier moment où nous l'avons trouvée.

La seconde question : dans quels organes se présente d'abord la granulation azurophile, nous a été également impossible à résoudre ; on peut supposer seulement d'après son abondance dans le tissu splénique du fœtus, qu'elle apparaît en premier lieu dans la rate.

Il nous reste maintenant la question plus intéressante à

savoir : quel est le substratum cellulaire d'origine de la granulation azurophile ? Est-il nucléaire ou cytoplasmique ?

L'origine des granulations cellulaires et surtout des granulations des cellules sanguines a été fortement discutée et deux hypothèses ont été émises : l'une donne comme origine à la granulation le paraplasm cellulaire du réseau spongio-plasmique et l'autre le noyau (soit le réseau chromatinien ou de linine, soit de la parachromatine).

Peut-être pourrions-nous donner des conclusions sur l'origine de la granulation azurophile, si nous prenons comme base les études cytologiques faites par des savants sur l'origine d'autres granulations cellulaires.

Nous savons d'après nos études que la granulation azurophile résulte d'un état fonctionnel de la cellule ; après excitation de cette activité fonctionnelle le nombre des cellules à granulation augmente et elle disparaît lorsque cette excitation disparaît aussi. Il nous manque seulement de savoir si ce travail fonctionnel, probablement sécrétoire et spécialement azurophile, est un travail du noyau ou du cytoplasme, ou si elle est due à un travail fonctionnel où intervient le noyau et le cytoplasme.

Nous savons que la cellule incorpore les matières propres à sa nutrition, les transforme et élimine les déchets qui résultent de cette transformation et de leur destruction, et qu'entre ces substances nutritives transformées, quelques-unes servent à l'entretien de la vie cellulaire ou à donner la force vive nécessaire à son activité et à son accroissement ; d'autres fois elle entrepose ou transforme une matière de réserve susceptible d'être utilisée plus tard par la même cellule ou d'autres à une sécrétion interne ou externe en vue d'une fonction déterminée. Ces substances peuvent être absorbées par la cellule déjà à l'état solide, liquide ou gazeux ; la cellule peut les absorber sous une de ces formes, les transformer et les éliminer sous une autre et elle peut en plus des

produits de réserve, en plus des produits qu'elle élabore pendant sa digestion, élaborer d'autres produits.

Brasch en 1884, émet l'hypothèse que, dans la cellule il y a une série de couches ayant chacune un but fonctionnel différent, dans les noyaux et les cytoplasmes compris seront réparties ces couches; pour Brasch le plasma nucléaire principalement, le suc nucléaire, était la partie vraiment active, les éléments chromatiques étant parties accessoires et secondaires. Brasch s'est fondé pour émettre cette hypothèse, sur ce que la teneur en chromatine du noyau pouvait diminuer avec l'affaiblissement de la nutrition; chez les infusoires les noyaux se coloreraient d'autant plus que les animaux sont dans un liquide plus riche en substances nutritives, Brasch pensait que les noyaux étaient de vrais organismes doués de mouvements amiboïdes, puisant les substances nécessaires à leur nutrition et pouvant absorber des particules solides. Knapp (1886) aurait vu ce phénomène et d'autre part Brasch insistait sur ce que la chromatine aurait un rôle de matière nutritive de réserve emmagasinée dans la cellule.

Balbiani et Korschelt (1889) admettaient que les noyaux interviennent dans le phénomène de la nutrition et de l'activité formative de la cellule; par leurs observations ils constatent que dans la cellule même existent des régions où il y a une activité fonctionnelle différente.

Des observations de plusieurs savants ont confirmé en réalité, la persistance dans les cellules des substances à l'état soluble, liquide et gazeux.

Balbiani, Metchnikoff, Praeger, Koelliker, Virchow, Hackel, etc., etc., et d'autres savants aussi on constaté ces mêmes faits, soit dans les cellules sanguines, soit dans d'autres cellules de l'organisme. Le fait que la cellule peut avoir une élection pour certaines substances particulières, qu'elle absorbe des matières colorantes, a été constaté par d'autres savants tels que Pfeiffer, Ehrlich, de même que ce fait : que

des cellules en apparence identiques par leur constitution et leur morphologie, n'absorbent de la même façon, même placée dans le même milieu (Pfeiffer). D'autres faits nous semblent confirmer que le liquide absorbé par la cellule peut être accumulé en plus ou moins grande quantité dans le cytoplasme, formant ainsi des simples vacuoles, Devriès (1885) et Weint (1886) émettent la théorie que la vacuole est une formation indépendante des organes spéciaux de la cellule, ce *tonoplaste* comme ils les appellent, auront une importance morphologique comparable à celle du noyau, bien que toutes les vacuoles n'aient pas la même valeur. Van Tieghen pensait de la même façon et appelait ce tonoplaste *hydroleucyte* et Bokorny (1893) acceptait de la même façon les tonoplastes.

Nous savons d'autre part que dans la production du type cellulaire, on a donné un grand rôle aux vacuoles et de même aussi dans la production intra-cellulaire et dans toutes les modifications qui s'opèrent de ces formations dans différentes conditions de la vie de ces cellules.

Une autre question que nous devons traiter avant d'arriver à l'origine et à la formation de la granulation azurophile est le phénomène de la plasmolyse qui a eu son origine dans les observations de Devriès (1881), lorsque celui-ci constatait que les solutions salines contenant un même poids, en ayant une même densité, exercent une action différente sur une même cellule. Ce phénomène est aujourd'hui bien connu, ses causes certaines paraissent ne pas être douteuses et nous croyons que nous n'avons pas besoin de répéter dans quelles conditions peut être observé ce phénomène bien établie par Devriès.

Dans les cellules animales Hemery (1869) Bert (1891) de Varigny (1883) avaient observé la plasmolyse en la considérant comme déterminée par des phénomènes exosmotiques et nous savons aussi que la cellule peut s'habituer rapidement à vivre dans un milieu plus dense ou moins dense que celui dans lequel elle vivait ordinairement, encore qu'il y ait des

cellules plus ou moins sensibles que d'autres au changement de densité du milieu qui les baigne. Parmi les substances en dissolution contenues dans la cellule il s'en trouve un nombre considérable et d'importantes du point de vue de leur rôle physiologique; les unes provenant de l'extérieur, d'autres prenant origine dans l'intérieur même de la cellule, du fait de l'activité chimique du cytoplasme ou du noyau. Un nombre très grand de substances a été reconnu comme de provenance cellulaire ou comme produits de l'activité cellulaire. Nous reviendrons plus tard à cette question en étudiant la nature de la granulation azurophile et en cherchant à voir si elle peut être assimilée à quelques-unes des substances déjà connues. Nombreux sont les auteurs qui se sont occupés de cette question et les travaux de Engerlmann (1879), Meissner (1888), Metchnikoff (1889), etc., on fait connaître la réaction des vacuoles alimentaires des protozoaires, dans le but de déterminer si tout le protoplasme ou seulement certaines de ses parties sécrétaient d'une manière continue ou intermittente des sucs digestifs capables de transformer les substances ingérées.

Les résultats de toutes ces expériences sont bien connus et nous croyons ne pas avoir besoin de les répéter.

En ce qui concerne l'absorption par la cellule des substances à l'état gazeux, le fait a été bien constaté par les expériences de Stahl (1880) et Engelmann (1881) et Verborn (1889) qui démontraient l'action de l'oxygène sur la cellule, même que le mécanisme de cette action ne soit pas encore bien établi.

Si la question est encore discutée de savoir dans quelles portions de la cellule, du noyau ou du cytoplasme, se produit principalement toute cette série de transformations et de productions et lequel de ces deux substratums assume la part principale dans ce phénomène, le processus chimique qui préside cette transformation nous reste également inconnu.

Nous savons que parmi les substances qui prennent naissance dans la cellule pendant que s'accomplit le phénomène chimique de la nutrition, quelques-unes restent en dissolution dans le protoplasme et que d'autres se présentent sous forme des éléments figurés qui permettent l'étudier morphologiquement.

Avant d'étudier d'avantage ce point particulier de l'activité cellulaire, nous devons rappeler des hypothèses et conclusions déjà données par de nombreux savants sur les relations entre les noyaux et les protoplasmes cellulaires et sans rentrer dans le détail de toutes les études physiologiques qui ont été faites à ce sujet, nous dirons seulement que des faits expérimentaux et des observations multiples ont confirmé que, dans la vie cellulaire aussi bien le noyau que le cytoplasme jouent une série de rôles inséparables.

Les noyaux jouent un rôle manifeste sur les protoplasmes et ceux-ci en l'absence d'éléments nucléaires sont incapables de reproduire des sécrétions et ne peuvent continuer à vivre que pendant un temps très limité. D'autre part les noyaux isolés du protoplasme ne sont pas capables non plus de vivre par eux-mêmes, comme cela a été dit par le savant biologiste Balbiani : parmi les manifestations vitales de la cellule les unes ne relèvent que du protoplasme, d'autre sont exercées concurremment par le protoplasme et le noyau.

Nombre de travaux plus récents expliquent le rôle du noyau et du protoplasme dans la vie cellulaire, et les productions qui peuvent en dériver, capables aussi de jouer un rôle dans cette vie cellulaire et de l'organisme entier. Nous allons en citer quelque-uns qui pourront nous aider à chercher ce que nous proposons de connaître sur la granulation azurophile.

Certaines expériences de Miescher sur les nucléines et plus récemment celles de Nolf, bien qu'assez combattues, nous apprennent que la propriété de l'acide nucléique et de la nucléine (de pouvoir fixer des albumines pour former, des

mollécules énormes, mais très fragiles), concorde parfaitement avec le rôle synthétique attribué généralement aux noyaux dans la vie cellulaire en laissant d'un côté le radical protéique et en prenant l'acide nucléique seulement, Nolf nous dit qu'en la connaissance actuelle des propriétés de l'acide nucléique d'après les recherches chimiques, on est en droit de rattacher ces propriétés à des phénomènes biologiques importants. Et Nolf se demande si ce n'est pas par cet acide nucléique que les leucocytes exercent sur les microbes l'action destructive établie par Metchnikoff. Kossel (1884) constatait quelque chose de semblable, Tichomirowitch obtenait quelques résultats de ses expériences avec l'acide nucléique et quelques toxines, Hortařewsky (1892) présentait des observations d'un autre ordre à ce sujet, mais comme nous l'avons dit, toutes ces conclusions ont été discutées. Roux cité par Metchnikoff (1889), pensait que la substance sensibilisatrice était très probablement une sécrétion du macrophage arrivé à la fonction de la digestion intra-cellulaire.

Himmel, dans ses études sur le rouge neutre (1902), concluait que toutes les granulations qui se coloraient par le rouge neutre dans les leucocytes vivants n'était autre chose que des produits des échanges nutritifs ou de produits résultant de la sécrétion des leucocytes; il pensait que la coloration vitale par le rouge neutre dépendait de la propriété oxydante du phagocyte, que l'hyaloplasme ne possédait pas de propriétés oxydantes; que tous les facteurs qui favorisaient la vitalité de la cellule avaient une action analogue sur la coloration et que les substances acides élaborées par les leucocytes paraissent être voisines des amidoacides.

Dans un travail d'Alderschoff et Broers sur les corps intraépithéliaux de Guarnieri (1906) nous trouvons entre diverses opinions sur l'origine de ces corps, celle de Babès, Pirowazek, qui pensaient qu'il est un produit du noyau, c'est-à-dire des nucléoles expulsées, des introsomes, des

grains de chromatine. Hükkel croit qu'il provient du cytoplasme, Salmon et Borrel que ce sont des produits venant des leucocytes et enfin les autres concluent d'après ces expériences, que ces corps seraient comme une réaction spécifique provoquée par les virus, encore inconnus, de la variole et de la vaccine. Les noyaux et les cytoplasmes concourant à la formation de ces produits de la réaction, les noyaux expulseraient des granulations contenant de la chromatine, quelques-unes de ces granulations continuaient à s'accroître pour leur compte, au bout d'un certain temps les cytoplasmes les entourent d'un manteau, qui peut rester encore longtemps en relation avec le reste du cytoplasme. •

Mausset (1893) nous parle de la modification de la cellule pancréatique pendant la sécrétion des substances fondamentales du protoplasme de ces cellules. (prezymogène) Segall (1888) nous fait connaître les chromatocytes comme des éléments particuliers qui ont une affinité pour toutes les réactions de la chromatine et qu'il croit dériver de la chromatine nucléaire par cromatolyses. Jolly (1898) dans ses observations sur la dégénérescence du noyau des cellules lymphatiques, *in-vitro*, pense que les granulations qui s'observent à ce moment proviennent de la fermentation de la couronne nucléaire qui limite la vacuole du noyau. Mme Phisalix (1900) dans ses études sur les plasmotocytes de la peau de la salamandre terrestre, nous fait connaître ses idées à ce sujet, elle nous parle de son point de vue en ce qui concerne ces cellules décrites par Ranvier en 1890, et des granulations qu'elle considère dans le tissu en voie de prolifération active, comme une évolution spécifique du globe blanc, de nature diastasique. Dans un autre travail du même auteur sur l'activité sécrétoire du noyau dans les glandes de la peau de la salamandre terrestre, en suivant le développement embryogénique de ces glandes vénéneuses de la salamandre, elle constate que l'origine et la formation des

granulations réfringérantes, qui constituent la part active vénéneuse, ne sont pas d'après Drasch, fournies par les protoplasmes généraux de la glande, le syncytium dans lequel plongent les cellules gênantes de Leydig; ces granulations n'auront aucune importance. En suivant toute l'évolution de ces grains en coupe fixées et colorées par l'hématoxiline éosine, Mme Phisalix observe que les granulations se forment dans l'intérieur des tubes nucléiniques; que ce sont des formations directes du noyau en activité et qu'au fur et à mesure que les noyaux émettent des granulations, ils deviennent plus clairs, les tubes disparaissent, il reste seulement un tractus du réseau nucléaire. Vigier (1900) dans ses études sur le rôle des nucléoles dans la sécrétion, nous dit que, contrairement à l'opinion classique qui considère le cytoplasme comme l'agent exclusif de la sécrétion, différentes observations montrent que les plasmes nucléaires sont aussi capables de produire des sécrétions. D'autres auteurs dans différentes expériences et observations (Hacker, Rumbler, Von Rath, etc.), considèrent ces substances comme un produit de réserve provenant d'une sécrétion de la chromatine. Renault constate des modifications du noyau, dans sa forme et son volume, pendant l'activité sécrétoire, Giglioto considère les granulations comme d'origine nucléaire, Sacharow croit que la granulation mono-oxyphile se forme au dépens du nucléole. Enfin Vigier dans d'autres observations, conclut que, pendant la sécrétion, les noyaux se modifient et élaborent des éléments de formation et de réaction analogues aux produits de sécrétion du cytoplasme. Jolly en 1901, pensait que les noyaux ajoutaient leur rôle à celui du protoplasme dans les phénomènes actifs de la sécrétion.

Les études de Renault (1902) sur les variations de chromaticité des noyaux dans les cellules à fonction sécrétoire, montrent qu'il y a des relations étroites entre les noyaux et

les cytoplasmes et que peut-être des échanges qui paraissent s'effectuer entre les sucs nucléaires et les protoplasmes dans les deux sens à travers la même glande du noyau, ont pour effet de soumettre à une phase préalable d'élaboration intranucléaire, le matériel puisé par la cellule dans les plasmes nourrisseurs. Les travaux de Lonnoy sur les phénomènes nucléaires dans les sécrétions, nous font aussi comprendre le rôle du noyau dans les différentes modalités de la cellule. Mary (1909) considère les corps de Negri comme l'indice d'une réaction des cellules nerveuses, Poor pense enfin qu'elles sont l'indice d'une réaction cellulaire contre le poison de nature différente.

Pour ne pas rendre fastidieux cet exposé que nous n'avons fait aussi long que pour avoir des bases suffisantes pour émettre, par analogie, notre hypothèse sur l'origine de la granulation azurophile, nous allons dire quelques mots seulement sur ce qui concerne les granulations leucocytaires.

Ehrlich estimait que la granulation des polynucléaires était un vrai produit de sécrétion, ferment actif et spécifique; il considérait la signification des granulations comme le résultat d'une sécrétion due au métabolisme cellulaire. Metchnikoff pensait que les granulations représentent des cytases. Guillermont et Mawas pensent que les granulations de Mastzellen sont des produits à rapprocher des grains de sécrétion basophile très abondante chez les protystes (corpuscules métacromatiques, grains de volutine de Mayer) et que ces granulations ont leur origine dans le noyau. Swellengrebel (1908) dans une étude histochimique de ces grains de volutine dans les trypanosomes, déduisait que les grains de chromatine en quittant les noyaux se convertissaient en grains de volutine et que par leur origine nucléaire ils devaient être considérés comme des chromidies, comme l'avaient déjà pensé Mesnil et Nicoll. Guillermont aussi considère ces grains comme d'origine nucléaire. Levaditi, dans

sa thèse de 1902, pensait que les Mastzellen doivent mettre en liberté les substances de ces granulations, tout comme la cellule pancréatique ses enzymes et la cellule hépatique ses composés biliaires. Pappenheim admet qu'on ne connaît pas encore l'origine de la formation de la granulation de Mastzellen, mais il pense que les grains mucoïdes paraissent n'être qu'une espèce de surcharge inerte, indice de la dégénérescence du cytoplasme; il pense que les granulations mono-oxyphiles prennent naissance au dépens du paraplasmе de la cellule, en débutant au voisinage de l'astrophère et que les granulations neutrophiles sont du paraplasmе transformé directement; d'autre part, il pense que la granulation mono-oxyphile est un produit spécifique du paraplasmе sous l'influence d'une irritation plastique particulière, de même que la cellule jeune éosinoplastique forme des granulations de formes bien définies et que ces granulations, semblables aux catalyseurs, remplissant seulement le rôle de transporteurs du processus fermentatif. Les granulations neutrophiles sont, pour lui, l'expression morphologique d'un ferment protéolytique destiné à être employé au cours des fonctions de la cellule; Pappenheim pense enfin, que les protoplasmes élaborent cette granulation, en partie avec l'aide du noyau.

Nous avons dit déjà que Metchnikoff, Ehrlich, Denis, Wautter, et d'autres savants admettaient que la granulation neutrophile représentait la macrocitase, contrairement à Hanken et à Kantack qui pensaient que cette sécrétion appartenait aux granulations monooxyphiles; cette granulation monooxyphile, pour quelques auteurs, serait un produit hémoglobique, pour d'autres, des graisses particulières et pour Ehrlich matières albuminoïdes spéciales. Max Kolmann croit que cette granulation chez certains animaux n'est pas une matière albuminoïde, puisqu'elle ne donne pas la réaction de Millon que donnent d'autres granulations.

Ce long exposé des hypothèses émises sur l'origine et la

nature de quelques granulations cellulaires et des granulations leucocytaires en particulier, nous paraît suffisant pour permettre de comprendre notre conception de la granulation azurophile et, bien que les différents hématologistes qui ont étudié cette granulation ne nous apportent que peu de faits expérimentaux, nous allons relater ce qui a été dit et faire les critiques qui nous semblent légitimes.

Ehrlich, Turk et d'autres ont pensé que la granulation azurophile représente un processus dégénératif des globules blancs, mais ces auteurs ne disent pas si ce processus dégénératif commence par les noyaux ou par les cytoplasmes et quelle est la cause de ce processus, Grawith (1910) voit dans la granulation azurophile le témoin de l'activité initiale du protoplasme basophile, jusque-là indifférente, et il croit que ces granulations représentent l'état primitif de la granulation neutrophile et seront finalement transformées en granulations neutrophiles. Buttierfield, Klein, Scott, Schleip, Naegeli, Benjamin Schride, et d'autres, ont des conceptions différentes suivant qu'il s'agit de la granulation lymphocytaire ou de la granulation monocytaire. Quelques-uns de ces auteurs considèrent la granulation azurophile toujours comme une granulation neutrophile, d'autres conviennent que la granulation des lymphocytes sera une granulation azurophile spéciale, tandis que celle des cellules monocytaires ou des cellules dites de translation, sera une granulation neutrophile non mûre ; d'autres, tels que Naegeli et Benjamin, ont considéré dernièrement la granulation monocytaire, bien qu'elle soit accidentellement azurophile, comme une granulation tout à fait spéciale.

Toutes ces opinions ne disent rien au point de vue spécial de l'origine et de la nature de cette granulation, même en la considérant comme granulation neutrophile. Rieux croit qu'il est probable que la granulation azurophile représente un produit du cytoplasme basophile, insconstant et variable, abon-

dant surtout lorsque la basophilie est faible et la cellule mononucléaire différenciée dans le sang granulocytaire vieilli.

Pappenheim, Ferrata, Rosin et Biberger, Wolff, Hynek, Weidenreich, Michaelis et leurs différentes écoles, ainsi que la plupart des hématologistes qui ont étudié cette granulation, tout en reconnaissant la granulation azurophile comme une granulation spéciale et différente des autres granulations leucocytaires, conviennent (au moins quelques-uns d'entr'eux) qu'elle ne peut pas constituer une granulation semblable à celle des cellules polynucléaires. D'autres croient qu'elles sont à considérer comme du même caractère. Tous, en général, n'acceptent pas qu'elles soient un produit de dégénérescence, mais au contraire, un produit d'irritation qui se forme dans le cytoplasme par fonction principale du noyau.

Ceux qui ont apporté le plus de lumière dans la connaissance de la granulation azurophile ont été Pappenheim et Ferrata. Le premier considère la granulation azurophile des éléments lymphoïdes et myéloïdes immaturés comme un produit résultant d'une sécrétion cellulaire interne, prenant naissance à l'intérieur du cytoplasme par dispersion chromidiale caryogène ; ce n'est pas, pour Pappenheim, une vraie granulation leucocytaire support d'une fonction cellulaire, mais le résultat de cette dernière ; Pappenheim voit dans la granulation azurophile grossière des cellules myéloïdes, un produit d'apparence lipoïde, mais il n'arrive pas à trouver la nature des granulations lymphocytaires ; il croit que la granulation azurophile apparaît indépendamment d'autres granulations neutrophiles, qu'elle disparaît non par transformation en granulation neutrophile, mais seulement quand celle-ci est complètement développée.

Ferrata considère la granulation azurophile à peu près de la même façon, il la compare et il l'identifie aux plasmosomes ; il croit aussi que son origine est nucléaire et qu'elle

ne représente nullement un produit de dégénérescence, mais, tout au contraire, un produit de sécrétion et qu'elle peut dans les cellules jeunes, devenir granulation oxyphile.

Rosin et Bibergel, Parodi, Rodano de La Porta, Hynek, Blumenthal, et d'autres, croient aussi que la granulation azurophile est un produit de sécrétion mais quelques-uns de ces auteurs pensent qu'elle peut être une granulation pré-neutrophile.

Nous voyons que, si l'origine et la nature de la granulation azurophile sont discutées, au fond la plupart des auteurs les considèrent de la même façon.

La granulation azurophile qui d'après nos nombreuses observations et différentes expériences, est pour nous *une* (puisque nous n'avons pas pu différencier celle des cellules lymphocytaires de celle des cellules monocytaires, celle des cellules jeunes de celle des cellules développées; celle des cellules anormales de celle des cellules normales, tant chez l'homme que chez les différents animaux d'expérience: le cobaye, le lapin, la souris blanche et la grenouille), n'est d'aucune façon un produit de dégénérescence cellulaire. D'abord, nous trouvons souvent la granulation azurophile dans des cellules primitives et dans des cellules jeunes, non pas seulement dans le sang circulant, mais dans les organes d'origine; nous l'avons trouvée dans les cellules sanguines et d'autres tissus avant la naissance; cellules ou tissus de structure embryonnaire, preuve qui anéantit complètement l'hypothèse d'un produit de dégénérescence. On a considéré la cellule à noyau diffus, homogène, à cytoplasme homogène aussi et faiblement basophile, comme une cellule vieille et complètement différenciée, mais cela ne nous autorise pas à la considérer comme une cellule dégénérée incapable de remplir une fonction propre à la cellule et déjà Jolly a contredit maintes fois l'opinion répandue que cette cellule est une cellule lymphocytaire dégénérée; il a pu constater

qu'elle est plus pauvre en chromatine, peut-être plus riche en suc nucléaire et qu'elle peut être à certain moment physiologique tel, le sustratum étant plus faible. Pour notre part, nous avons trouvé aussi la granulation azurophile dans des mésolymphocytes avec une basophilie relativement forte, en plus grande abondance (cela est très fréquent chez le lapin, le cobaye et la grenouille), et nous devons ajouter que la basophilie du protoplasme n'a rien à voir, d'après nos observations, avec la présence de la granulation azurophile ; nous avons trouvé cette granulation dans des cellules où la basophilie ne pouvait pas être plus forte. Il y a un fait que nous avons observé souvent, c'est que des cellules complètement identiques apparemment, du même âge, de même origine et avec les mêmes degrés de chromophilie nucléaire et protoplasmique, chez les mêmes sujets, contenaient les unes des granulations azurophiles et les autres pas. Nous avons trouvé aussi qu'il est rare qu'une cellule en état de cariolyse ou de plasmolyse, ou un autre état de dégénérescence, présente la granulation azurophile. Chez les animaux, après injection de toxines diphtériques ou de doses mortelles d'arsenic, lorsque les cellules de quelques tissus présentent un degré de dégénérescence net et très avancé, rarement aussi nous avons trouvé dans ces cellules les granulations azurophiles. Si ces expériences ou ces observations nous donnent quelque raison de ne pas croire que la granulation azurophile est liée au processus de dégénérescence, les expériences *in vitro* nous le prouvent encore davantage : des cellules étant maintenues dans le sang extrait de vaisseaux et conservées dans différents liquides pendant un certain temps, malgré la destruction de ces cellules, nous n'avons pas constaté un nombre plus grand de granulations azurophiles, tandis que les cellules conservées vivantes pendant un temps plus court, en ont présenté la même quantité toujours et quelquefois plus.

Tous ces faits nous semblent être plus que suffisants pour démontrer que la granulation azurophile est bien loin d'être un produit de dégénérescence, mais, au contraire, un produit d'activité vitale de la cellule.

Quant à savoir si elle prend origine par l'activité du protoplasme ou si elle indique le début de cette activité pour produire d'autres granulations, neutrophiles ou mono-oxyphiles, nos observations ne paraissent pas le confirmer et nos expériences nous semblent prouver suffisamment qu'en réalité la granulation azurophile résulte d'un état d'activité fonctionnelle de la cellule, spéciale et non d'activité évolutive ou génétique.

Elles prouvent aussi, qu'en activant la vitalité de n'importe quelle cellule mononucléaire, en l'arrêtant ou en la diminuant, les cellules qui présentent cette granulation sont plus ou moins nombreuses, alors même que n'interviennent pas des organes homatopoïétiques.

Tous ces faits se constatent plus clairement à l'aide des renseignements que nous avons tirés de l'examen du liquide péritonéal du cobaye en injectant des substances activant ou diminuant la vitalité cellulaire : les cellules à granulations azurophiles augmentant ou diminuant sans aucun rapport avec l'augmentation ou la diminution des granulations neutrophiles ou mono-oxyphiles. Nous avons le droit de conclure que la granulation azurophile n'est pas une granulation initiale neutrophile ou mono-oxyphile, comme non plus de l'oxyphilie du protoplasme, puisque dans des cellules où jamais n'existeront ces réactions chromophiles, la granulation azurophile est fréquemment visible. Enfin, les rapports numériques, morphologiques, que nous avons donnés, montrent à l'évidence qu'il n'existe pas de relation entre ces granulations, du point de vue génétique.

Quant aux différences qu'on a voulu établir entre les granulations azurophiles, bien que nous en ayons déjà parlé, nous devons répéter que les granulations azurophiles sont iden-

tiques dans leur origine et constitution et qu'aucune d'elles n'est une granulation prodromale, puisque l'une et l'autre peut se trouver dans la même cellule ou dans des cellules différentes de la même variété et dans des cellules du même âge. Seulement d'après nous, il s'agirait d'une plus ou moins grande quantité de substances qui constitue la granulation azurophile, c'est-à-dire qu'à un plus ou moins grand volume de ces granulations, correspondra, suivant des lois physiques, une intensité plus ou moins grande de teinte.

Nous ne pouvons pas différencier les granulations azurophiles non plus d'après le halo clair qui les entoure : nous avons vu dans des cellules de la même variété, de la même morphologie et de la même chromophilie, les granulations avec ou sans halo, et nous avons trouvé aussi déjà granulations pointues, sphériques, rouge vif ou violet rougeâtre mat avec le halo ou sans halo achromophile; il nous semble que ce halo achromophile n'a rien à voir avec la morphologie de la granulation azurophile, et qu'il est régi par les mêmes influences qui produisent d'autres vacuoles.

Nous devons avertir que lorsque nous parlons de la granulation neutrophile, nous voulons aussi parler de la granulation neutrophile non mûre, ainsi que de la granulation monoxophile primitive.

Au sujet de l'origine cytoplasmique ou nucléaire de la granulation azurophile, nous nous inclinons devant les théories modernes qui attribuent l'origine de toutes ces granulations au noyau. D'après les travaux que nous avons résumés, il est très probable que ce sont les noyaux qui donnent naissance à la plupart de ces granulations; si nous considérons les phénomènes qui s'observent après la coloration vitale et la formation de certaines granulations, il faudra conclure aussi qu'elles sont d'origine nucléaire. Il est possible que la granulation azurophile soit constituée définitivement dans le cytoplasme, mais nous pensons que son centre d'origine est dans

les noyaux et certaines figures cellulaires que nous avons trouvées nous font incliner davantage vers cette conception. Nous avons dit que Decastello, dans sa description histologique du leucocyte, signalait les particularités du réseau chromatinien azurophile; il considérait comme du spongioplasme constitué en partant du noyau, ces masses de fibres chromatiniennes d'où se développeraient les granulations; Hynek qui observait aussi ces filets azurophiles du spongioplasme, ne voit aucune relation entre eux et la granulation azurophile; d'autre part, dans des cellules monocytaires anormales où nous avons observé ces filets cytoplasmiques, nous avons trouvé aussi qu'il n'existait aucune relation entre la formation de la granulation azurophile et les points (nœuds) de ces filets ou les particules de ceux-ci. Aussi bien des noyaux nus on peut voir partir un réseau fin azurophile qui paraîtrait être le filet du spongioplasme; dans les noyaux, si on voit quelquefois des petites granulations près de ces filets azurophiles, elles ne sont pas exclusivement azurophiles comme le sont les vraies granulations azurophiles, puisque n'importe quel colorant basique ou neutre les colore.

Revenant à ce que nous avons dit un peu plus haut sur quelques figures cellulaires que nous avons trouvées dans nos recherches, nous dirons qu'en réalité la granulation paraît parfois sortir de la masse même du noyau, de la membrane nucléaire; ces granulations que nous avons vues en apparence comme sortant du noyau, ont été vues dans un état nucléaire où la chromatine est plus pauvre et où le suc nucléaire paraît plus abondant. Dans des cellules jeunes, leucoblastiques, il est facile aussi de trouver des figures où la granulation azurophile paraît sortir de la partie du noyau qui commence à se dessiner dans le sens monocytaire définitif, ou à se diviser.

Tous ces faits ne sont réellement pas suffisants pour affirmer que la granulation azurophile prend son origine dans

le noyau, il n'est pas possible non plus d'établir par la réaction colorante des noyaux et de la granulation azurophile, l'origine de celle-ci, puisque nous savons que si les noyaux sont azurophiles, cette azurophilie est facultative ou accidentelle, tandis que l'azurophilie de la granulation est spécifique et unique et si nous pensons que la granulation est dépendante du réseau de linine ou des particules de chromatine ou de spongioplasme, nous ne trouvons pas la cause pour laquelle ces granulations changeront de réaction chromatique, puisque ces substratum se colorent par les substances basiques, alors que la granulation azurophile ne le fait pas. Il est difficile d'expliquer aussi, si on considère la granulation comme une plastine azurophile, son passage en masse irrégulière du noyau au cytoplasme. Enfin, si nous acceptons que les noyaux sont capables d'avoir une fonction sécrétoire ainsi que l'affirment Mac Callum et Cailler (1906) en disant que la chromatine nucléaire est la source principale et unique des ferments, et si nous devons considérer la granulation azurophile comme un produit dont la formation est en relation avec ces actes vitaux dans lesquels l'intervention des produits leucogènes est indiscutable, rien de plus admissible que cette granulation azurophile soit un produit résultant de l'activité cellulaire dans laquelle les noyaux jouent le rôle principal et qui se disperse vers le cytoplasme où elle sera définitivement constituée. Il sera également possible de penser que peut-être ces produits azurophiles sortent du noyau par caryoschyse, tel que l'avait pensé Lilienfeld pour sa leuconucléine, et soient constitué définitivement dans le cytoplasme en forme de granulations.

La granulation azurophile est-elle un produit de réserve et qu'elle est la nature de ce produit? Les faits et nos expériences ne nous donnent pas de ressources suffisantes pour considérer la granulation azurophile comme un produit de réserve,

mais la considérer comme un produit diastasique n'est pas en opposition avec l'hypothèse qu'elle est aussi un produit de réserve. La granulation azurophile représente un produit de sécrétion nucléaire qui se constitue définitivement dans le cytoplasme, un produit dépendant de l'activité fonctionnelle de la cellule, de son état d'irritation; elle semble être aussi un produit qui a une action, dans l'organisme, semblable à celle qu'ont certains produits leucogènes, certains ferments leucocytaires; produit soluble dans l'intérieur du cytoplasme, semblant disparaître par dissolution et osmose et ne pas se former pendant l'inhibition cellulaire ou lorsque l'activité vitale de celle-ci est diminuée. Nous avons constaté que la granulation azurophile n'est jamais visible en dehors du cytoplasme, elle disparaît même sans destruction de la cellule qui la contient, ce qui nous semble permettre d'affirmer qu'elle disparaît seulement par dissolution.

Sa constitution chimique est encore la plus difficile à résoudre. Représente-t-elle un ferment leucocytaire? Quelle est la nature de ce ferment? Tout cela est très difficile à établir, étant donné que la constitution chimique de n'importe quel ferment est encore très peu connue et que, de ces divers ferments, nous ne savons pas s'ils sont voisins ou très différents l'un de l'autre. Peut-être pourra-t-on arriver à connaître la nature de ces substances azurophiles par une réaction colorante, mais ce fait est jusqu'ici impossible à établir. Nous ne savons pas ce qu'est l'azur, nous ne savons pas non plus quelle est la substance qui colore cette granulation dite azurophile et qui en réalité n'a pas d'affinité par l'azur, raison pour laquelle nous proposons de l'appeler granulation ζ . S'il est vrai qu'elle se colore seulement par le mélange neutre formé d'éosinate d'azur de bleu de méthylène, nous ne savons pas quelle dissociation de ce mélange s'effectue au moment de se colorer la granulation. D'après les recherches de Pappenheim, il semble que cette substance,

dite azurophile, ne ressemble pas à des produits nucléaires ni basoplasmatiques, grasse, alcalin ou d'autres (voir le tableau que nous donnons ci-après). Nous devons ajouter enfin, que nous savons que la granulation azurophile est une substance plus résistante que les produits qui constituent la granulation monobasophile, neutrophile, amphooxyphile, aux alcalins, aux acides, alcools, et à la température de 54 degrés et qu'elle est un produit moins résistant que celui qui constitue la granulation monooxyphile. Serait-ce une substance lipóide, comme l'a pensé Pappenheim de certaines granulations azurophiles? Nos faits expérimentaux ne nous permettent pas de l'accepter. Nous avons tâché de chercher si la formation et la production des granulations azurophiles aurait une relation avec la formation de certains produits lipóides, leucogènes, dans certains états vitaux, mais nous avons été découragés complètement dès nos premières investigations. Par les procédés que nous avons adoptés pour la recherche de la teneur en complément des différents sérums sanguins (*Archives de médecine expérimentale*, 1918), nous avons pu constater que, chez l'enfant, chez le cobaye nouveau-né, ainsi que dans certains cas de tumeurs malignes, de paludisme aigu, où la teneur d'alexine était très faible, la quantité de granulations azurophiles était faible aussi; nous avons pu constater au contraire, que dans d'autres cas où il y avait une augmentation de l'alexine du sérum, il y avait augmentation de la granulation azurophile, mais ces observations ne nous semblent pas devoir être retenues pour de nouvelles recherches, puisque dans d'autres cas nous avons trouvé des résultats contradictoires et d'autres raisons nous font penser qu'il est impossible d'établir de cette façon la relation qui existe entre l'une et l'autre substance ou de savoir la nature de la granulation azurophile.

Il nous semble difficile d'arriver à connaître en définitive la substance azurophile aussi longtemps qu'on ne pourra isoler

TABLEAU XXV

	CRYSTAL VIOLET VIOLET DE GENTIANE	AMÉTHYSTÉ	SAFRANINE VIOLET DE MÉTHYL	VIOLET DE KRÉSYL	VIOLET NEUTRE	FUSCHINE	PIRONINE SAFRANINE	ROUGE NEUTRE
Nucléine.	orth o violet					rouge ortho	rouge ortho	ortho rouge brunâtre
Basoplastine.								rouge bleuâtre sheuphyne
Acides graisses.								ortho rouge
Graisse.	ortho violet	ortho	ortho		un peu metha violet		rouge ortho	brunâtre
Substance réticuleuse Demel.					metha forte orange brun	bleu ortho	metha rouge	ortho rouge
Substance methrachrom. : Demel.	metha faible violet rougeâtre	presque ortho	presque ortho	metha orange brun				brunâtre metha orange
Granulation de Matzellen.	ortho fixe ortho trace bleuâtre	metha rouge cerise bleuâtre sans chan- gement	metha bleu rouge sans chan- gement	metha orange jaune metha jaune brun	metha jaune metha brun cuir	ortho faible rose ortho léger bleuâtre	ortho faible rose brunâtre ortho	metha brun orange metha jaune
Granulation azur.								
Chloroforme.								
Solution de soude $\frac{N}{10}$.								

TABLEAU XXV (suite).

	BLEU DE MÉTYLÈNE	BLEU DE TOLUIDINE	THIONINE ET TIONINE DE MÉTHYL.	AZUR	THIONINE ET AZUR + ROSINE ACIDE	BLEU DE CRÉSYL	BLEU DE NIL	SUDAN
Nucléine.	bleu ortho	bleu ortho	bleu ortho	bleu ortho	rouge violet espéciphique bleu ortho	bleu ortho	bleu ortho	
Basoplastine. Acides graisses.								
Graisse.								
Substance réticuleuse Demel.	bleu ortho	un peu metha violet, brunâtre	bleu ortho	bleu ortho		bleu ortho	methaer : rouge bleu ortho	ortho d'un rouge jaune methaer rouge
Substance metachromatique D. Granulations de Matzellen.	bleu ortho	metha rouge metha rouge violet	metha rouge metha rouge violet	metha rouge ortho ultra marin	ortho bleu violacé rouge espéciphique	metha rouge un peu metha hélotrope	metha rouge presque bleu ortho	
Granulations azur.								
Chloroforme.		metha rouge	metha faible rouge	faible hélotrope	espéciphique	metha rouge	metha rouge	metha rouge
Solution de soude $\frac{N}{10}$.	bleu ortho	violet ou brun rougeâtre	metha faible rouge violet	metha faible rouge violet		metha orange brunâtre	metha rouge	

d'abord les cellules qui contiennent cette granulation, la cultiver et connaître la constitution chimique de l'azur.

Nous n'avons trouvé aucun produit azurotactique spécifique, c'est-à-dire une substance capable d'augmenter exclusivement, en quantité suffisante, les produits azurophiles; nous avons vu que cette substance se produit toujours en quantité limitée tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, bien qu'avec quelques variations.

Peut-être la substance azurophile est-elle semblable à celle de quelques leucyines étudiées, peut-être à une alexine, à une cytase, à une kinase, peut-être est-elle un ferment ou un proferment, car s'il est évident que les ferments leucocytaires interviennent au cours de multiples processus physiologiques normaux et anormaux, la granulation azurophile pourrait, peut-être, être un de ces ferments, constant dans l'intervention normale de leucocytes, dans la digestion et nutrition, variable lorsque les actes vitaux de la cellule doivent être mis à profit, par l'ensemble cellulaire général de l'organisme, ou maintenir son équilibre biologique.

Alors que la cellule polynucléaire neutrophile, monooxyphile, amphooxyphile et monobasophile, ainsi que d'autres cellules mononucléaires sans granulations azurophiles, ne nous montrent pas toujours l'état d'activité fonctionnelle de la cellule, la granulation azurophile nous indique toujours cette capacité qui doit intervenir dans un grand nombre de processus vitaux; elle paraît nous expliquer aussi les phénomènes d'irritabilité et d'inhibition cellulaires, processus constatés dans la cellule sanguine mononucléaire.

La granulation azurophile montre l'état d'activité fonctionnelle de la cellule, en disparaissant de la cellule sans que celle-ci soit détruite. Si on doit la considérer comme un des principaux facteurs qui interviennent dans certains actes vitaux, comme produits leucocytaires répandus dans les plasmes sanguins, elle n'intervient pas par destruction de la

cellule qui la contient. Cela peut se passer dans les cellules polynucléaires ou autres, dans les cellules mononucléaires après la granulation azurophile cette hypothèse n'a pas de raison d'être. Nous pouvons accepter que d'après les faits expérimentaux, les observations que nous apportons, il existe encore une autre forme de participation de la cellule mononucléaire du sang et d'autres tissus, dans certains phénomènes vitaux, c'est par sécrétion d'un produit spécial azurophile.

Nous terminons en disant que les faits qui nous ont servi de base pour nos conclusions ont été constants, égaux, toujours, et affirmatifs et nous regrettons que le caractère de notre travail ne nous permette pas de présenter d'autres faits qui se rapportent à d'autres questions sur la granulation azurophile.

CONCLUSIONS

Les granulations azurophiles ne sont pas des granulations comparables aux granulations des cellules polynucléaires du sang.

Elles sont visibles dans les cellules mononucléaires du sang, des organes hématopoiétiques et d'autres tissus, chez l'homme et chez les animaux dans n'importe quelle variété de cellules mononucléaires et seulement dans un certain nombre de ces cellules.

Elles diffèrent des autres granulations leucocytaires mûres ou non mûres : par leur inconstance dans la même variété cellulaire, par leur morphologie, par leur chromophilie exclusive pour le mélange d'éosinate d'azur de bleu de méthylène (de là leur nom impropre d'azurophile) par leurs histo-chimie. Leur nuance correspond à la métachromasie neutrophile.

Elles ne semblent pas être identiques aux plasmosomes de Ferrata ni aux corps de Kurloff.

Elles se trouvent dans un nombre constant de cellules mononucléaires dans le sang de l'homme adulte normal, presque constant chez l'enfant et en moindre proportion, de même chez les animaux.

Elles se trouvent dans un nombre supérieur de cellules mononucléaires du sang, dans certains états de la vie de la femme.

Elles se trouvent en nombre supérieur qui dépasse de 6 pour 100 la normale, après l'action de tout agent capable d'exciter l'activité fonctionnelle de la cellule ; elles diminuent une fois cette action terminée, lorsque l'agent produit un

effet contraire. Ces variations ne suivent pas celles qu'on observe dans les autres cellules et il n'existe aucun rapport numérique entre elles.

Elles augmentent de nombre par chimiotactisme positif, mais plus généralement par néo-formation dans d'autres cellules mononucléaires; diminuent de nombre par chimiotactisme négatif ou par dissolution de la granulation ou inhibition de la cellule.

Les cellules qui présentent les granulations azurophiles jouissent de toutes les fonctions propres aux cellules sanguines et fixes.

Elles interviennent dans quelques phénomènes biologiques, plus constamment et d'une façon plus nette que les autres cellules anazurophiles.

Elles représentent un produit spécial consécutif à une fonction sécrétoire de la cellule mononucléaire.

La nature des cellules qui les contiennent ne diffère pas de celle d'autres cellules de la même espèce et elles ne sont pas liées à la genèse des cellules sanguines ni d'autres granulations.

Elles sont visibles dans la vie intra-utérine, elles semblent être constituées définitivement dans le protoplasme par dispersion karyogène.

La nature de la granulation azurophile reste encore inconnue ainsi que celle de l'azur et du phénomène chimique qui s'effectue dans sa coloration par le mélange d'éosinate d'azur.

Comme elles n'ont pas d'affinités tinctoriales par l'azur et que leur constitution chimique reste encore inconnue, elles devraient être appelées granulations ζ aussi bien les granulations des cellules lymphocytaires que monocytaires, lymphoïdes ou myéloïdes, jeunes ou mûres, car la granulation azurophile en est une, malgré quelques différences morphologiques.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

BOTANIQUE : *Phénomènes de nitrification.*
MINÉRALOGIE : *Gîtes cuprifères.*

Vu et approuvé :
Paris, le 28 Mars 1918
Le Doyen de la Faculté des sciences.

P. APPELL

Vu et permis d'imprimer.
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Achard, Ramond et Foix. — Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies. *Soc. de Biol*, 1909.
- Awrorow. — Kultivierungsversuchungen von leukämischen Blute. *Virchow Archiv*. 1914.
- Aldershoff et Broers. — Contribution à l'étude des corps intraépithéliaux de Guarnieri. *Ann. Inst. Past*, 1906.
- Arnaud (F.). — Mode d'action thérapeutique de la quinine. *Soc. de Biol*. 1905.
- Aubertin et Beaujard. — Action de rayons X sur le sang et organes hémapoïétiques. *Soc de Biol*, 1905.
- Aubertin et Chabanier. — Les granulations azurophiles. *Ann. de Med*, 1905.
- Boudet. — *La leucémie aiguë*, Thèse 1910.
- Besancon et Labbé. — *Traité d'hématologie*.
- Bordet (J.). — Recherches sur les phagocytoses. *Ann. Inst. Past*. 1896.
- Birch et Hirschfeld. — Sur l'infection par le placenta. *Ann. Inst. Past*. 1899.
- Bardach. — Recherches sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses. *Ann. Inst. Past*. 1899.
- Beredska. — Immunité vis-à-vis des composés arsénicaux. *Ann. Inst Past*. 1899.
- Beredska. — De la leucocytose dans la diphtérie. *Ann. Inst. Past*. 1898.
- Boden (K.). — Die morfologischen und tinktoriellen Veränderungen nekrobistischen Blutzellen. *Virchow. Archiv*. 1903.
- Branca. — Les idées nouvelles sur la structure et l'origine des leucocytes. *Paris. Medic*, 1911.
- Bruntz et Spillmann. — Sur la signification physiologique des

- réactions leucocytaires des infections et des intoxications. *Acad. des Sc.* 1911.
- Benjamin (E.). — Das Blut bei den Ernährungsstörungen des Säulings. Naturforscherversammlung. *Fol Haemat.* 1904.
- Bosc (J.). — Inclusions leucocytaires du sang dans le rhumatisme aigu. *Soc. de Biol.* 1913.
- Bosc et Carrier. — Inclusions intra-cellulaires dans le liquide articulaire du rhumatisme aigu. *Soc. de Biol.*, 1913.
- Cantacuzène. — Nouvelles recherches sur les modes de destruction des vibrions dans l'organisme. *Ann. Inst. Past*, 1898.
- Cornil et Ranvier. — *Manuel d'histologie pathologique.*
- Charrin et Guillemonat. — Physiologie pathologique de la grossesse. *Soc. de Biol.*, 1899.
- Chauveau. — Sur le mécanisme de l'immunité. *Ann. Inst. Past*, 1888.
- Décastello et Krjukoff. — Structure der Blutzelled 1905.
- Deutch (L.). — Origine des anticorps typhiques. *Ann. Inst. Past.* (1899).
- Danilewski. — Contribution à l'étude des phagocytes. *Ann. Inst. Past.* 1890.
- Dissait. — Le phénomène anesthésique chez les vertébraux aquatiques. *Soc. de Biol.* 1893.
- Dobrovici. — Les leucocytes du sang chez les vieillards. *Soc. de Biol.* 1904.
- Doyon et Billet. — Modifications du nombre des leucocytes dans le sang après l'action du chloroforme. *Soc. de Biol.* 1905.
- Dopter et Gouraud. — Leucocytose dans l'urémie expérimentale. *Soc. de Biol.* 1903.
- Dominici (H.). — Hématies nucléaires et réaction de la moelle osseuse. *Soc. de Biol.*, 1898.
- Evans et Schulmaun. — Uber Natur und Genese der durch saure Farbstoffe entstehenden Vital farbungsgranula. *Foll. Hématol.* 1915.
- Flu (P.-C.) et Pappenheim. — Zur Kenntniss und zur Frage der protozoischen Natur der sogenn. Kurloffkörper des Meerschweinchenblutes. *Foll. hématol.* 1912.
- Frey (W.). — Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. *Zeitschrift. f. d. ges. experim. Med.* 1913.

- Ferreira Nogreiros-Rinaldi. — Sulla genesi sulla struttura dei megacariociti in condizione normale patologica e sui loro rapporti colle piastrine del sangue circolante. *Folia. Medical*, 1913.
- Ferrata. — Sui globuli bianchi mononucleati. *Archivio p. l. Scienze. Mediche. Vol. 30*, 1906.
- Frumkin (S.). — Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und der genetischen Beziehungen der groben Mononukleären Leukozyten sowie ihre klinische Bedeutung in diagnostischer Hinsicht. *Fol. Haemat. B. XII*, 1911.
- Folia Hematologique* 1910. — *Berliner Hamatologische Gesellschaft*, 3 mai.
- Ferrata (A.). — Il posto dei leucociti mononucleati nell'ematologia. *Revista Sperimentale*, 1908.
- Gilbert et Weil. — Les leucocytes dans la chlorose. *Soc. de Biol.* 1899.
- Gallo. — *La Riforma Medica*, n° 4, 1917.
- Gamaleia (N.). — Sur la destruction des microbes dans l'organisme febricitant. *Ann. Inst. Past.* 1888.
- Gabritschewsky. — Sur les propriétés chimiotactiques. *Ann. Inst. Past.* 1890.
- Gabritschewsky (G.). — Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. *Ann. Inst. Past.* 1894.
- Galambos (A.). — Über das normale qualitative Blutbild. *Fol. Haem.* 1912.
- Gilbert et Weinberg. — *Traité du sang*, 1913.
- Guillermont et Mawas. — Caractères histochimiques des granulations des Mastzellen et rapports de ces corps avec la volutine. *Soc. de Biol.* 1908.
- Guillermont. — Les corpuscules métachromatiques ou grains de volutine. *Bull. de l'Inst. Past.* 1916.
- Himmel (I.). — Le rouge neutre. *Ann. Inst. Past.* 1902.
- Hertz (R.). — Über Vorkommen, Natur und Herkunft der Plasmazellen in der Milz. *Fol. Haem.* 1912.
- Henneguy. — *Leçons sur la cellule*, 1896.
- Hynek (K.). — Zur Monocytenfrage. *Fol. Haem. Bd. XIII*, 1912.
- Hertwig (O.). — *Traité d'embryologie*, 1900.
- Hertz (R.). — Vergleichende zytologische Beobachtungen am

- myelämischen Blute mit Triazid und May-Grünwaldfärbung. *Fol. Haem.* 1913.
- Hynek (K.). — *Zur Frage der sogenannten Azurgranula Lekaïské Rczhledy*, 1912.
- Jolly. — Mouvement amiboïde des globules blancs du sang dans la leucémie. *Soc. de Biol.* 1898.
- Jolly. — Sur la dégénérescence du noyau des cellules lymphatiques *in vitro*. *Soc. de Biol.* 1898.
- Jolly. — Le noyau et l'absorption des corps étrangers. *Soc. de Biol.* 1901.
- Jolly. — Sur quelques points de la morphologie leucocytaire. *Soc. de Biol.* 1901.
- Jolly. — Sur quelques points de l'étude du globule blanc dans la leucémie. *Archives de Médecine expér.* 1902.
- Jolly. — Action des solutions salées sur le mouvement amiboïde des globules blancs. *Soc. de Biol.* 1897.
- Jolly. — Sur les proportions des différentes variétés des globules blancs dans le sang normal. *Soc. de Biol.* 1897.
- Juspa et Negreiros-Rinaldi. — Sul significato morfologico delle cellule di Turk e loro rapporti colle plasmazellen. Il Tomasi. 1913.
- Klein (St.). — Die azurophile et neutrophile Granulation der groben einkernigen Zellen. *Fol. Haem.* 1910.
- Kardes (E.). — *Fol. Haem.* 1911.
- Klein (S.). — Über die groben einkernigen Leukozyten des Leukämie blutes, *Fol. Haem.* Band. X. 1910.
- Kobzareneke. — Recherches sur la fixation des toxines par les leucocytes. *Ann. Inst. Past.* 1915.
- Kollmann Max. — Sur les diverses variétés microchimiques des granulations acidophiles. *Soc. de Biol.* 1912.
- Legueu (F.) et Morel. — L'éosinophilie peut-elle aider au diagnostic de l'adenome prostatique? *Journal d'Urologie médical et chirurgical*. P. VI. n° 6 1917.
- Leredde. — Lésions sanguines dans les érythèmes. *Soc. de Biol.* 1820.
- Loeper et Cruzon. — L'action de l'adrénaline. *Soc. de Biol.* 1903.
- Loeper et Cruzon. — Action de l'adrénaline sur le sang. *Archiv. de Méd. exp.* 1904.

- Laveran et Thiroux. — Sur le rôle de la rate dans la trypanosomyasis. *Ann. Inst. Past.* 1907.
- Leewy et Paris. — Sur quelques modifications de sang dans l'anesthésie par le chloroforme. *Soc. de Biol.* 1902.
- Labbé et (L.) Jacob. — Action de préparations iodées sur le sang. *Soc. Biol.*, 1903.
- Launoy. — Des phénomènes nucléaires dans la sécrétion. *Soc. B.* 1902.
- Langeron. — *Précis de microscopie*, 1916,.
- Laulanie (F.). — *Eléments de physiologie*.
- Lacapere (G.). — *Le macrophage*. Thèse, 1902.
- Levaditi. — *Contribution à l'étude des Mastzellen*, 1902.
- Levaditi. — Uber Lymphozytengranula. *Virchow's. Archiv.* Bd. 180.
- Meunier (H.). — De la leucocytose dans la coqueluche. *Soc. de Biol.*, 1898.
- Maurel. — Agents leucocytaires et hypoleucocytaires. *Soc. Biol.*
- Marino (F.). — *Les granulations leucocytaires et les substances des immusérums*.
- Mezincescu (D.). — Contribution à la morphologie comparée des leucocytoses. *Archiv. de Méd. expér.*, 1902.
- Metchnikoff. — Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. *Ann. Inst. Past.*, 1898.
- Malvez (E.). — Sur les transmissions intraplacentaires des microorganismes. *Ann. Inst. Past.*, 1888.
- Metchnikoff. — Sur le rôle phagocytaire des cellules géantes du tubercule. *Ann. Inst. Past.*, 1888.
- Metchnikoff. — Recherches sur la digestion intra-cellulaire. *Ann. Inst. Past.*, 1899.
- Massart (I.) et Bordet. — Le chimiotactisme des leucocytes dans l'infection microbienne. *Ann. Inst. Past.*, 1891 et 1892.
- Mesnil (A.). — Sur le mode de résistance de vertèbres inférieures aux invasions microbiennes artificielles. *Ann. Inst. Past.*, 1895.
- Mouret. — Modifications subies par la cellule pancréatique pendant la sécrétion. *Soc. de Biol.*, 1895.
- Morat et Doyon. — *Traité de physiologie*.
- Maximoff (A.). — Sur la culture in vitro du tissu lymphode des mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, LXXX, pp. 222 à 237, 1917.

- Maurel (E.). — *Recherches expérimentales sur les leucocytes du sang*, 1890 à 1892.
- Michaelis et Wolff. — *Über Granula in Lymphocyten*. *Virchows. Archiv.*, 1902, Bd. 167. Pages 151 à 160.
- Menetrier et Aubertin. — *La leucémie myéloïde*. Paris, 1906.
- May. — Inclusions leucocytaires. *Deutsches. Archiv. f. klin. Méd.*, 1909.
- Nicolas et Courmont. — *La leucocytose totale et la polynucléose dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique*. S. B., 1900.
- Nattan-Larrier. — Le tissu myéloïde de foie foetal. *Archiv. de Méd. exp.*, 1904.
- Nolf. — Des nucléines. *Ann. Inst. Past.*, 1898.
- Nicolas et Courmont. — Etude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. *Soc. de Biol.*, 1897.
- Nakano (J.). — Wie verhalten sich die Kurloffzellen des Meer schwein chenblute bei protozoischen Infektionen. *Fol. Haem.*, 1912.
- Negreiros-Rinaldi. — *Rapporti fra i corpi plasmosomici e le granulazioni dei linfociti e dei grandi mononucleari*. Il Tommasi, 1913.
- Negreiros-Rinaldi. — *Morfologia normale e patologica dei globuli rossi*, 1916.
- Nattan, Larrier et Oassef. — Formule leucocytaire dans la bilharziose, *Soc. de Méd. et d'hyg. tropicales*, 1910.
- Naegeli. — *Die Anemie von Ehrlich Lazarus*, 1903.
- Naegeli. — *Bluterkrankheiten*. Leipzig, 1912.
- Phisalix (C.). — Sur les elasmatoocyte de la peau de la salamandre terrestre. *Soc. de Biol.*, 1900.
- Phisalix (C.). — Travail sécrétoire du noyau dans les glandes granuleuses de la salamandre terrestre. *Soc. de Biol.*, 1900.
- Pappenheim et Ferrata. — Die verschiedenen lymphoiden zellformen. Leipzig, 1911.
- Pappenheim. — *Atlas der menschlichen Blutzellen*, 1911, up. 1912.
- Pappenheim. — Über die grossen mononucleären myeloiden zellmutter der leukosyten. *Fol. Haem.*, 1908.

- Pappenheim. — Beziehungen über der lymphoiden zellform des blut. *Fol. Haem.*, 1910.
- Pappenheim. — Die Azurkörnung und die lymphoiden blutzellen. *Fol. Haem.*, 1910.
- Pappenheim. — Unsere derzeitigen Kenntnisse in der Morphologie genese, etc., der Leukosyten. *Fol. Haem.*, 1912.
- Pappenheim. — Noch einige Worte zur Azur-Romanowskyfrage. *Fol. Haem.*, 1912.
- Pappenheim (A.). — Kurze technologische Zusammenstellung der Färbungsvorschriften mit Panchrom. *Fol. Haem.*, 1911.
- Parodi. — Della fistola del duttoracico in rapporto alla morfologia del Sangue. *Arch. per la Scie. Médic.*, 1905, n° 3, v. XXIX.
- Pappenheim. — Über die Vitalfärbung und die Natur der vitalfärbbaren Substanzen der Blutkörperchen. *Fol. Haem.*, Bd. 12, 1911, S. 289.
- Paremusoff (I.). — Zur Kenntniss der Zellen der Milzpulpa. *Fol. Haem.*, Bd. XII, 1911.
- Pappenheim. — Über verschiedene Typen von Lymphozyten und Monozyten zum Teil in scheinbar normalem. *Blut. F. H.*, Bd. XII, 1911.
- Pringault. — Contribution à l'étude hématologique de la lèpre. *Soc. de Biol.*, 1912.
- Pappenheim (A.). — Einige Bemerkungen über Metachromasie gelegentlich des verstehenden Artikels von G. Scott. *Fol. Haem.*, 1911.
- Pappenheim. — Noch einige Worte über die Azur-Romanowskyfrage. *F. H.*, 1912.
- Prenant. — *Traité d'Histologie*.
- Rogeret et Josué. — Moelle à l'état normal et dans l'infection. *Soc. Biol.*, 1899.
- Retterer (Ed.). — Durée de la gestation dans le cochon ind. *Soc. Biol.*, 1900.
- Sur les premiers développements de ganglions lymphatiques. *Soc. Biol.*, 1900.
- Rouslacroix et Benoît. — Formule leucocytaire dans l'accouchement et les suites des couches. *Soc. Biol.*, 1903.
- Regaud (Ch.). — Sur les variations de chromaticyte des noyaux des cellules à fonctions sécrétoires. *Soc. Biol.*, 1902.

- Renaut et Dubreuil. — Les cellules rhagiocrines libres, liquide des diverses séreuses. *Soc. Biol.*, 1906.
- Rieux (J.). — *Précis d'hématologie et de cytologie*, 1911.
- Rosin et Bibergel. — Das Verhalten der Leukozyten bei der vitalen Blutfärbung. *Virchow Archiv.*, Bd. 178.
- Rieux. — Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans divers états pathologiques. *Fol. Haem.*, 1910.
- Rodano, F. Della Porta. — *Riforme Medica*, 1914, n° 24.
- Schoff (Ed.). — Morphologische und experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung und Herkommen der Zellen der serösen. *Archiv. für mikroskopische Anatomie*, etc., 1909.
- Scott (G.). — On Romanowsky Staining. *Fol. Haem.*, 1911.
- Szeesi. — Experimentelle studien über serosa exsudatzellen. *Fol. Haem.*, 1912.
- Scott, Thomson et Hydrick. — On romanowsky staining for blood cell. *Fol. Haem.*, Bd. XII, 1911.
- Swetzer (E.). — Leukemia cutis. *The journal of the American Medical Association*, 1916.
- Tchistowitsch. — Etude de la phagocytose dans une infection mortelle. *Ann. Inst. Past.*, 1900.
- Tchistowitsch et Iourrewitsch. — De la morphologie du sang du fœtus du lapin et du cobaye, etc. *Ann. Inst. Past.*, 1901.
- Türk. — *Vorlesungen über klinische Hämatologie*, 1904.
- Tribondeau (L.). — *Quelques colorants et procédés de coloration*. *Ann. Inst. Past.*, 1917.
- Türk. — *Fol. Haematologica*, 1904.
- Tchistowitsch et Arinkine. — Pouvoir phagocytaire des leucocytes dans les leucémies. *Soc. de Biol.*, 1913.
- Türk (W.). — Über die Beziehungen zwischen myeloïdem und lymphoïdem Gewebe im Verlaufe von Leukämien. XXIII Kongressf. innere Medizin, 1906.
- Vigier (P.). — Note sur le rôle du nucléoïde dans la sécrétion. *S. B.* 190.
- Vanstenberghe et Breton. — La leucocytose digestive. *Arch. de Med. exp.*, 1905.
- Vincent (H.). — Contribution à l'étude du processus leucocytaire dans la malaria. *Ann. Inst. Past.*, 1896.
- Vincent (E.). — Tétanos et quinine. *Ann. Inst. Past.*, 1904.

- Vander-Stricht. — La première origine du sang et du capillaire sanguin dans l'aire vasculaire du lapin. *Soc. Biol.*, 1897.
- Vidal (E.). — Influence des inhalations. *Soc. Biol.*, 1897.
- Wolff (A.). — Les mouvements amiboïdes des lymphocytes, leur influence sur la pathologie générale. *Arch. de Med. exp.*, 1902.
- Werigo. — Les globules blancs comme protecteur du sang. *Ann. Inst. Past.*, 1892.
- Weindenreich. — *Die Leukozyten*, 1911.
- Wolff. — *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1905, S. 1902.
— *Zeitschrift f. klin. Medizin* Bd. 52, H. 3 à 4, 1904.
- Weinberg et Seguin. — Recherches biologiques sur l'éosinophilie. *Ann. Inst. Past.*, 1914-1915.
- Wolff (Alfred). — Über Leukozytengranulationen (Speciel über Azurgranula und über Pseudomastzellengranula). (*Med. Univ. Polikl. Berlin*). *Zeitschrift f. klin. Med.*, Bd. 52, H. 3 à 4.
- Yakimoff (L.). — De l'influence de l'arséno-benzol sur la formule leucocytaire du sang. *Ann. Inst. Past.*, 1911.
- Sweilfeld (E.). — Blutuntersuchungen bei Bilharzia haematobia. *Archiv. F. Schiff und Tropen Hygiene*, 1911.

Coulommiers. — Imp. DESSAINT et C^e, 41, rue de Melun.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

COLORATIONS. — May-Grünwald-Panchrome de Pappenheim, bi-éosinate de Tribondeau.

GROSSISSEMENT. — Microscope Stiansnie. Oculaire I et III, objectif 1/12.

FIGURES 1, 2, 3, 5, 6, 7. — Microlymphocytes de 1^{re} et 2^e formes du sang normal, à granulations azurophiles. 4, dans une expansion du cytoplasme.

FIGURES 8, 9, 10. — Mésolymphocytes de la 1^{re} et 2^e formes à granulations rouge-vif, 11, 12, 13, dans des préparations humides et après action de l'iodure de potassium. Le noyau de la figure 13 montre un commencement de lyse.

FIGURES 14 et 15. — Monocytes de 1^{re} et 2^e formes, du sang normal, à granulations rouge-violet mat.

FIGURES 16, 17, 18. — Cellules indifférenciées et noyaux presque nus; à filet azurophile et granulations azurophiles spécifiques.

FIGURES 19, 20, 21. — Microlymphoïdocytes du sang anormal (Σ), 22, à expansion chromatinienne facile à confondre avec une granulation azurophile; 23, à granulations azurophiles qui semblent sortir du noyau et dépasser le cytoplasme.

FIGURES 24, 25, 26, 101. — Microlymphocytes et monocytes du liquide péritonéal de cobaye normal.

FIGURE 27. — Microlymphoïdocyte, à cytoplasme légèrement oxyphile, du liquide péritonéal du cobaye après arséno-benzol, 28, grand monocyte ou macrophage du même liquide.

FIGURES 29, 30. — Monocytes du sang du cobaye, à corps de Kurloff et granulations azurophiles 31, cellules leucoblastiques, à corps de Kurloff et granulations azurophiles, (cobaye après injection d'arséno-benzol).

FIGURES 32, 33, 34, 35. — Microlymphocytes et mésolymphocytes du sang de la grenouille, à granulations azurophiles, 36 et 37, après l'action du iodure de potassium, 38, cellule leucoblastique à granulations azurophiles et granulations oxyphiles non mûres, 39, cellule lymphoïdocytaire à noyau en voie de division, présentant une granulation azurophile (rate de grenouille), 40 et 41, grand lymphocyte ou monocyte à granulations azurophiles, 42 et 43, monocytes pathologiques ou leucoblaste du même animal, à granulations azurophiles.

FIGURES 44, 45, 46, 47. — Cellule leucoblastique d'origine lymphatique, à granulation azurophile, dans le sang lympho-sarcomatose. La cellule 45 étant la cellule de la plus grande dimension que nous avons pu observer: la cellule 46 montre un noyau lophochromatique et les granulations sont abondantes; mais cette cellule après la structure chromatinienne, serait un leucoblaste d'origine myéloïde, à granulations neutrophiles non mûres et granulations azurophiles moins abondantes (la différence de ces deux granulations n'est pas bien déterminée dans la figure); la cellule 47 montre à côté, des hémoblastes qu'il est facile à confondre parfois, comme des granulations azurophiles en bâtonnet.

FIGURES 48, 49, 50 51. — Cellules de Turk à granulations azurophiles — (adénopathie cervicale) 54, 55, dans le sang d'une malade après injection d'arséno benzol — 53, grande cellule de Turk à granulations azurophiles (sang du cobaye âgé 3 jours).

FIGURE 52. — Grand leucoblaste, plus développé, à granulations azurophiles, et noyau pachichromatique (sang d'un cas de rougeole).

FIGURES 56, 57, 58. — Lymphoïdocyte atypique, à granulations azurophiles (sang d'un sujet avec épithélioma de la vessie). 59, microlymphoïdocyte — Dans les figures 56, 58, et 59 le noyau est encore leptochromatique; et nous avons trouvé chez le même sujet un grand lymphoïdocyte *identique* à celui de la figure 56 sans granulations azurophiles.

FIGURE 60. — Lymphodocyte vacuolé à granulation azurophile (azotémie).

FIGURES 61 et 62. — Leucoblaste atypique, pauvre en chromatine (monocyte patho-

- logique) à granulation azurophile (cas d'adénopathie cervicale) le noyau de la figure 61 est leptochromatique, en cariolyse.
- FIGURES 63, 64. — Leucoblaste plus développé (vrai monocyte anormal) à granulations azurophiles et quelques granulations neutrophiles non mûres.
- FIGURES 65, 67, 68, 69, 70, 75, 92. — Cellules leucoblastiques à granulations azurophiles (rougeole, adénopathie cervicale) en voie de division, différenciation vers le type promyélocyte (à cytoplasme encore basophile et avec quelques granulations neutrophiles non mûres).
- FIGURE 71. — Lymphoïdocyte en prolifération, à granulation azurophile.
- FIGURE 72. — Grand lymphoïdocyte à granulation azurophile (sang leucémique).
- FIGURES 73, 74, 76. — Leucoblastes (sang de lympho-sarcomatose, après l'injection d'adrénaline) les fig. 74 et 76 seront de promyélocytes où le cytoplasme commence à présenter une partie d'oxyphile, où la granulation azurophile est la seule visible.
- FIGURES 77, 86, 78, 79. — Mésolymphocytes du sang de cobaye, et monocyte pathologique du sang anormal. La granulation azurophile paraissait sortir du noyau en donnant dans les figures 77 et 86 l'image des noyaux picnotiques.
- FIGURES 80, 83, 85. — Grand lymphocyte (ganglion péribronchique) à granulation azurophile et cytoplasme en partie oxyphile.
- FIGURES 81, 82, 84, 87. — Cellule épithéliale (macrophage) à granulation azurophile (Épithélioma du rein).
- FIGURE 88. — Monocyte du sang du cobaye à corps de Kurloff et granulation azurophile.
- FIGURES 89, 90. — Leucoblaste ou plus rigoureusement promyélocyte de la moëlle osseuse du cobaye, à granulation azurophile et granulation abondante amphotrope, non mûre. 91, sans granulation amphotrope, et noyau non défini (leptochromatique).
- FIGURES 93, 94. — Grand mononucléaire (monocyte) du sang de l'homme après injection du iodure de potassium, à côté de la figure 94 on y voit une boule de Mayer à granulations azurophiles.
- FIGURE 95. — Monocyte de la 2^e forme (augmenté) du sang de cobaye, à granulations azurophiles. (Nous avons trouvé une autre cellule identique sans granulations azurophiles).
- FIGURE 96. — Promyélocyte du sang leucémique myéloïde, à légère oxyphilie du cytoplasme, granulations azurophiles atypiques et granulations neutrophiles non mûres.
- FIGURE 97. — Promyélocyte (augmenté) du sang anormal, à granulations azurophiles et granulations neutrophiles dans un cytoplasme encore basophile.
- FIGURE 98. — Mégacaryocyte de la moëlle osseuse, à deux granulations azurophiles.
- FIGURES 99, 100. — Macrophage à granulations azurophiles (rate du cobaye après la mort par la toxine diphtérique).
- FIGURE 102. — Cellule atypique, à noyaux scléreux, à cytoplasme oxyphile et granulations azurophiles (Cancer de la vessie).
- FIGURES 103, 104. — Cellules du sang leucémique colorée par un éosinate de bleu de méthylène (?) et où les granulations neutrophiles ne se montraient pas colorées.
- FIGURE 105. — Cellule à granulations azurophiles (noyau en voie de division ?) sang du cobaye.
- FIGURE 106. — Lymphoïdocyte typique à granulations azurophiles (sang d'une femme dans le 9^e mois de la gestation).
- FIGURE 107. — Cellules leucoblastiques du sang de cobaye, en voie de division, à granulations azurophiles et granulations amphotropes qui semblaient en dehors du cytoplasme.
- FIGURE 108. — Microlymphoïdocyte du cobaye à deux granulations azurophiles et où une partie du cytoplasme est remplie de granulations amphotropes non mûres.

La granulation azurophile

